LELAND STANFORD JR. UNIVERSITY LIBRARY NOV 16 1897

Die

Harngifte und die Urämie

mit einem

Beitrag zum Milchsäuregehalt des Blutes.

Inaugural-Dissertation

welche zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin und Chirurgie

mit Zustimmung

der Hohen Medicinischen Facultät

der

Kgl. Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

am 4. Juni 1897

nebst den angefügten Thesen

öffentlich vertheidigen wird

der Verfasser

Alfred Gottheiner

aus Hirschberg in Schlesien.

Opponenten:

Herr Dr. med. Willi Plessner, prakt. Arzt.
Herr Dr. med. Martin Behr, prakt. Arzt.
Herr Cand. med. Richard Hermann.

Berlin 1897.

Gedruckt bei L. Schumacher.

Seinen teuren Eltern

in steter Dankbarkeit

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/dieharngifteundd0000alfr

Es ist neben dem rein wissenschaftlichen Interesse eine dringende Forderung der praktischen Medicin, der Therapie, welche immer wieder zur Beschäftigung mit einem so problematischen Gegenstande, wie es die Pathogenese der Urämie für uns immer noch ist, anregt. Denn es lässt sich leicht verfolgen, wie die Willkür der theoretischen Anschauungen über das Wesen dieses Phänomens theilweise sich im Principe diametral gegenüberstehende Behandlungsmethoden im Laufe der Zeit hat aufkommen lassen. Die Geschichte der interessanten Krankheit spiegelt aber zugleich in ihren letzten Abschnitten die Richtungen wieder, welche die Pathologie seit einigen Dezennien eingeschlagen hat. Auch an diesem Beispiele constatirt man die Erscheinung, dass eine ziemlich junge Disciplin ihre Ansprüche geltend macht: die physiologische Chemie. Man bringt heute den Stoffwechselstörungen überhaupt das lebhafteste Interesse entgegen; denn die Fortschritte der biochemischen Erkenntniss haben in die früher dunkle Pathogenese einer erheblichen Anzahl von Erkrankungen etwas Licht zu bringen vermocht. Es liegt also nahe, für die Urämie, den Diabetes, die Arthritis urica Aehnliches zu hoffen. Man weiss aber, dass die Ausbeute an positiven Ergebnissen auf dem Gebiete der Körperchemie trotz des modernen Forschungseifers noch unbefriedigend ist. Die Schuld trägt der Mangel an handlichen und leicht zu beherrschenden Methoden, trägt die Schwierigkeit der Technik und die Langwierigkeit der Untersuchungsprocesse. Gleichwohl hat die physiologisch-chemische Durchforschung der Körperflüssigkeiten und der Excrete in neuerer Zeit einen wichtigen Fortschritt erreicht, indem sie nämlich die Nothwendigkeit lehrte, das bestehende nosologische System

zu ergänzen, weil im Hinblick auf die neuen Ergebnisse eine grosse Zahl von Krankheitsbildern oder Symptomencomplexen nunmehr aus dem Rahmen des althergebrachten Schema herausfielen. So begründete der Pariser Pathologe Ch. Bouchard (1) die Lehre von den Autointoxicationen. Nun hat man in den Symptomen der Urämie freilich schon seit Frerichs (2) Vergiftungserscheinungen erblickt, allein, indem man jetzt reichlich Parallelen zwischen ähnlichen Symptomencomplexen zog und ganz constant als einheitliche Pathogenese vieler Affectionen die Störungen des eigenen Körperstoffwechsels erkennen lernte, verallgemeinerte man den Begriff „Autointoxication“ und erblickt nunmehr in den urämischen Affectionen nur einen integrirenden Bestandtheil der reichen Gruppe der Selbstvergiftungen des Organismus mit seinen eigenen Stoffwechselproducten. Bouchard hat die Lehre von der Autointoxication in seinem bekannten Buche ausgebaut, er leitet aber seine Studien durch Anknüpfung an das schon Bestehende so gewandt ein, „dass seine Entdeckung nichts Umstürzlerisches mitzubringen und die Lehren der alten Medicin nicht zu comprimittiren scheint.“ Vorbereitet ist die neue Anschauungsweise aber bereits durch ältere Arbeiten, besonders diejenigen Senator's, welcher schon Ende der sechziger Jahre für einige Krankheitsfälle auf „Selbstinfection des Organismus“ zurückgriff. Bouchard nun hat, auf eigene Beobachtungen gestützt, auf wissenschaftlicher Grundlage unter angeführtem Namen eine allgemein giltige Pathogenese für eine grosse Reihe von bisher ungenügend erklärten Erkrankungen zu geben versucht. Andere Forscher haben ihm Recht gegeben. Jene Schule betont die wichtige Rolle der Schutzorgane des Körpers und der Ausscheidungsorgane, gleichsam der Wächter der Gesundheit, und man begreift den Zusammenhang zwischen dem Ausfall resp. der Störung ihrer Function und jenen als Autointoxicationen aufzufassenden Symptomenbildern. Es ist nun wohl verständlich, dass die Anhänger der neuen Lehre mit Eifer dem Studium der thierischen Secrete und Excrete obliegen mussten; denn in ihnen spiegeln gerade die chemischen Vorgänge des Körperinneren sich für die äussere Beobachtung am deutlichsten wieder. An die Lungenausscheidung kann man begreiflicherweise kaum appelliren, und wo man sich doch dazu genöthigt sah, da führte, wie bei der Urämie, die technische Schwierigkeit zu den widersprechendsten Angaben.

Der Speichel und der Schweiss kommen ihren Mengeverhältnissen entsprechend auch nur in seltenen Fällen, des theoretischen Interesses halber, wie bei der Urämie zuweilen, in Frage, und was ihre Untersuchung zu Tage förderte, ist wenig genug. Vereinzelt ist auch das Sputum chemisch untersucht worden (3, 4). Aber das Ausscheidungsproduct par excellence, dem sich von jeher die Aufmerksamkeit der Aerzte zuwandte, ist der Harn. Seit alters her bedient sich die Dia-

gnostik zahlreicher Krankheiten der urologischen Untersuchung, weil man gelernt hat, aus den quantitativen Befunden auf die Intensität der Umsetzungen, aus den qualitativen Feststellungen auf die mannigfachsten Störungen der chemischen Organthätigkeit zu schliessen.

Wohl hatte man schon früher die wichtigsten durch den Harn aus dem Körper ausgeführten chemischen Individuen zu isoliren vermocht, allein wie lückenhaft die Beobachtungen und wie fehlerhaft die Methoden der Darstellung trotz aller Sorgfalt geblieben sein mussten, erhellt nur zu deutlich aus der Geschichte der Urämie.

Es lag a priori nahe, wie es auch frühzeitig geschah, die bei Harnsuppression auftretenden Nervensymptome als Harnvergiftung aufzufassen. Aber so wahrscheinlich der Klinik sich dieser Schluss erwies, so hat doch keiner der zahlreichen, theilweise höchst geistvollen Erklärungsversuche des interessanten Phänomens dieses Problem zu lösen, d. h. keiner der unzähligen Autoren das schädliche Princip im Harne oder im Blute zu fassen vermocht.

Hier liessen die Methoden im Stich, und das Register der Harnexcretstoffe enthielt keinen mehr, den man mit Aussicht auf Erfolg in der experimentellen Prüfung hätte bezichtigen können. So schien also das eigentliche Harngift den Händen des Thierchemikers entgangen zu sein, und da die scharfsinnigen, chemischen Methoden zur Isolirung des Schadenstifters, wie gesagt, nicht ausreichten, so wandte man sich zunächst in Ermangelung eines exacteren Nachweisverfahrens an das einfachere, drastisch beweisende Thierexperiment. Auf diesem Boden erwuchs in kurzer Zeit eine ausgedehnte Specialforschung, welche zahlreiche, überraschende Feststellungen zu Tage förderte.

Das Alles geschah in Frankreich zu einer Zeit, da die von Selmi und Gautier begründete Ptomainforschung Triumphe zu feiern begonnen hatte, und es lag, wie Schiffer sich ausdrückt, gewissermassen in der Luft, das gesammte organische thierische Material auf seinen Gehalt an alkaloidartigen Giften, an Ptomainen und Leucomainen, zu prüfen. Man appellirte wieder an den Harn, und nun hatte die zielbewusste Suche nach dem Harngift etwas mehr Glück. Nach dem Vorgange Pouchet's vermuthete man in den zahlreichen Alkaloidfunden das toxische Princip sowohl des physiologischen wie des durch pathologische Verhältnisse beeinflussten Urins. Daneben verschaffte sich die Lehre Feltz' und Ritter's von den anorganischen Harngiften, den Salzen, immer allgemeinere Anerkennung. Und nun glaubte man die Harngifte gefasst zu haben und deducirte nunmehr eine neue, Bouchard'sche Theorie der Urämie, indem man gerade das bisher unerklärte Wechselvolle in den Erscheinungen dieses nervösen Symptomencomplexes durch die Annahme der Retention eines oder mehrerer dieser hypothetischen Gifte in den verschiedensten Combinationen recht plausibel zu begründen suchte.

Freilich ist Bouchard's Theorie der Urämie nicht der letzte Versuch geblieben, die räthselhafte Affection zu erklären, andere Forscher erkoren sich überhaupt andere Wege, wie Landois, welcher den Angriffspunkt der Harngifte, die Hirnrinde, direct zum Gegenstand seiner mühevollen Untersuchungen machte und die relative Reizbarkeit der psychomotorischen Centren gegenüber den einzelnen Excretstoffen zu ermitteln suchte. Das Ergebniss war neben einer erneuten Absage an den Harnstoff und das kohlensaure Ammoniak der Schluss, dass die Extractivstoffe und die Salze des Harns die Erreger der Urämie sein dürften. Auch die Blutchemie ist in neuerer Zeit sehr beachtenswerthen Befunden begegnet. Die geradezu zahllosen Blutuntersuchungen der vielen älteren Autoren, welche immer in dem Nachweise gipfelten, dass irgend ein verdächtigter Excretstoff wie der Harnstoff, die Extractivstoffe, oder ein Zersetzungsproduct wie das kohlensaure Ammoniak sich im Blute anhäufe, haben das Wesen der Urämie ebenso wenig aufgeklärt, wie die unendlichen Versuchsreihen von Excretstoffinjectionen der älteren Schulen, mit ihren peinvollen Widersprüchen im Raisonnement und ihrer Einförmigkeit in der Versuchsanordnung. Ich denke hier vielmehr an die Untersuchungen bezüglich der Reaction des Blutes im urämischen Anfall, welche so beachtenswerthe Ergebnisse gezeitigt haben. An der Lehre von den Harngiften arbeiten die französischen Pathologen rüstig weiter, und es ist denkbar, dass der Zeitpunkt kommt, wo das Ergebniss geeignet sein wird, in die immer noch dunkle Pathogenese der Harnvergiftung volles Licht zu bringen, die Arbeiten über die Blutalkalescenz in der Urämie aber haben erst begonnen, und doch muss im Hinblick auf die Erfolge der analogen Diabetesforschung der Gedanke aufsteigen, dass dieser neue Angriffspunkt, wenn eine zielbewusste Forschung in ihm einsetzt, auch für die Urämie günstigere Ergebnisse werde erzielen lassen als die meisten früheren. Da die Lehre von den Giften des Harns bis in die letzte Zeit bei uns fast ungewürdigt und die Frage der Veränderungen des Blutes noch nicht entsprechend ihrer Wichtigkeit in Angriff genommen worden ist, so habe ich es unternommen, in den folgenden Ausführungen die beiden Gebiete im Zusammenhange historisch-kritisch darzustellen. Des Raummangels wegen übergehe ich die bekannten älteren Theorien der Urämie und führe gleich in medias res.

Im Jahre 1881 erschien die umfassende Monographie von Feltz und Ritter (5), welche mir einer der Ausgangspunkte der Harngiftforschung zu sein scheint. Man mag über den Werth der Feltz- und Ritterschen Arbeit urtheilen, wie man wolle, man wird nicht leugnen können, dass die beiden Nancyer Professoren zum erstenmale in dem Kali einem deutlich toxischen Körper unseres Harns auf die Spur gekommen sind. Freilich haben schon frühzeitig Forscher wie Voit (6) auf die Giftigkeit der Kalisalze hingewiesen und ihnen zwar nicht die alleinige Hervor-

rufung, aber einen erheblichen Antheil an der Production der urämischen Vergiftung zugeschrieben.

Die Ansicht des Münchener Forschers vom Wesen der Urämie stellt überhaupt eine geistvolle Combination der Kernpunkte mehrerer Theorien dar, indem sie allen wesentlichen Factoren, d. h. allen differenten Stoffen des Harns Rechnung trägt. Dieses Ergebniss einer theoretischen Erwägung wurde von Feltz und Ritter (12) und gleichzeitig mit ihnen von Astaschewski (7) experimentell geprüft. Feltz und Ritter gingen völlig systematisch an die Prüfung sämmtlicher Harnexcretstoffe auf ihre physiologische Wirksamkeit; sie operirten fast nur an Hunden; das Ergebniss ist auf diese Einseitigkeit in der Wahl des Untersuchungsobjectes zurückzuführen. Die Autoren suchten der Reihe nach die älteren Theorien der Urämie abzuthun, indem sie die Unschädlichkeit der einzelnen Excretstoffe des Harns zu erweisen strebten, was eigentlich kaum mehr erforderlich war, weil man auch ohne ihre sorgfältigen Versuchsreihen von der Unzulänglichkeit derjenigen Hypothesen überzeugt war, welche, wie diejenige Wilson's (8) im Harnstoff, oder im kohlensauren Ammoniak, wie diejenige Frerichs, das gesuchte toxische Princip und die Erreger der urämischen Intoxication erblickten. Gleich wie Cuffer (9) sahen auch Feltz und Ritter von Injectionen des $(NH_4)_2CO_3$ nur Schädigung der rothen Blutzellen, welche nach ihrer Meinung ausreichte, die auftretenden Symptome zu erklären, und Injectionen von Harnstoff selbst in excessiven Dosen haben niemals Vergiftungserscheinungen erzeugt, vorausgesetzt, dass der Harnstoff frei war von der üblichen Verunreinigung mit schädlichen Salzen, welche nach ihrer Ansicht wahrscheinlich die Trugschlüsse der alten Experimentatoren bezüglich der giftigen Qualität dieses harmlosen Stoffes verschuldet hat. Auch die Retention des den Harn bildenden Wassers konnte nicht verantwortlich gemacht werden, wie es durch Traube (10) geschah, weil die Injection der in Betracht kommenden Wassermengen fast unschädlich blieb.

Es ist aber darauf aufmerksam zu machen, dass auch hier die Bedingungen des Experimentes hinter denjenigen der Wirklichkeit zurückbleiben; denn die serösen Transsudate, die nach Landois als unschädliche Depots von Harngiften aufzufassen sind, und deren rasche Resorption in der That die Urämie zuweilen ausbrechen lässt, fehlten im Experimente vollkommen. Der Unterschied zwischen der toxischen Energie des Harns nun und der physiologischen Wirksamkeit des Wassers trat dadurch aufs Klarste hervor, dass caeteris paribus die dreitägige Urinmenge, frisch, filtrirt, 1017—1020 Gewicht, nach Injection so schwere Erscheinungen hervorrief, wie sie die Autoren nunmehr schildern: Erbrechen, Temperaturabfall („Hypothermie“ genannt), ferner „des troubles cardiaques et respiratoires“ und endlich convulsive tetaniforme Krisen, nach denen der Tod hereinbricht. Die in der tödtlichen Harnmenge ent-

haltenen anorganischen Bestandtheile beliefen sich auf 0,4—0,66 g pro Kilo Thiergewicht. Die auffallenden Schwankungen der Toxicitätsgrenze werden von Feltz und Ritter entweder durch die Annahme erklärt, dass die chemische Constitution der Giftprincipien im Harn Wechseln unterliegt, oder durch die Thatsache, dass das Mischungsverhältniss nicht stets gleich bleibt.

Die oft angeschuldigten organischen Excretstoffe des Harns ausser Verfolgung zu setzen und alle auf diese basirten Hypothesen zu entkräften, darauf zielte eine weitere Versuchsreihe hin.

Es gelang, durch ein complicirtes, mit Dialyse verbundenes Verfahren die organischen Substanzen des Harns zum grossen Theile von den anorganischen zu trennen. Die Lösung, welche die organischen Stoffe enthielt, erwies sich so gut wie ungiftig im Experiment, im unerklärten Widerspruche zu den Angaben der Verfechter des organischen Harngiftes (Bouchard u. A.). Starke Giftigkeit zeichnete die Lösung der anorganischen Bestandtheile aus! Also musste diese das gesuchte toxische Princip der Urämie enthalten. Indem die Autoren sich nun berechtigt glaubten, den anorganischen Stoffen die toxischen Einflüsse zu imputiren, studirten sie nunmehr sorgfältig den Gehalt des Harns an anorganischer Materie. Schenken wir ihren Analysen Glauben, so enthält 1 Liter Harn von 1018 = 12 g unorganische Stoffe in Lösung, davon entfallen auf:

Erdsalze (Phosphate, Sulfate, Carbonate) . . .	1,50
Kalisalze (Chlor., Sulf., Phosph., Phenolsulf.) . .	3,00
Natronsalze	7,50

Dieses Verhältniss ist nicht streng fixirt, aber gewiss oft approximativ zutreffend. Was die Vertheilung dieser Salze im Organismus betrifft, so wies schon Voit darauf hin, dass die Kalisalze in den anatomischen Elementen, den Blutkörpern, aber auch im Muskel- und Nervengewebe vorherrschen, während die Natronsalze, besonders das NaCl, als dessen fast ständiger Begleiter das KCl im Harne erscheint, in den Säften selbst, d. h. im Blutplasma, prävaliren. Auf 1000 g Erythrocyten sollen nach F. und R. 3,67 KCl, auf 1000 Plasma dagegen 0,35 KCl und 5,56 NaCl entfallen.

Die Phosphate und zwar Magnesium-, Natrium- und Calciumphosphat entstammen der Nahrung und dem Stoffwechsel des Knochengewebes. Den alkalischen Phosphaten und dem Na_2CO_3 verdankt das Blut seinen Alkalescenzgrad.

Die schwefelsauren Salze schliesslich entstammen ebenfalls der Mineralmasse der Nahrung, zu $^2/_3$ aber angeblich der Oxydation des im Eiweissmolecül gebundenen Schwefels.

Von Interesse sind noch die Phenylsulfate. Sie sind von Baumann (11) entdeckt worden; er zeigte, dass der Harn der Pflanzen-

fresser stets erhebliche Mengen phenolschwefelsauren Kalis enthält. Dies schwefelsaure Kalisalz stammt aus dem Zerfall der Albuminate in den Geweben, und es paart sich mit den aromatischen Körpern Phenol, Kresol (methylirtes Phenol), Brenzkatechin und Indoxyl, Producte, welche der Darmfäulniss entstammen. Diese gepaarten Schwefelsäuren werden auch im Menschenharn nachgewiesen, in jedem Falle passiren sie also die Blutbahn und gelangen unverändert, unoxydirt zur Ausscheidung. Den Nachweis, dass sie der Darmfäulniss entstammen, hat Baumann ebenfalls erbracht. Durch Eingabe von Calomel zur Desinfection hat er die gepaarten Schwefelsäuren aus dem Harne vollständig verschwinden lassen. Was den Ort betrifft, wo die Paarung vor sich geht, so scheint es nicht die Niere zu sein; denn nach Einführung von Phenol findet sich Phenolschwefelsäure im Blut. Es ist aber sehr wahrscheinlich, dass diese Syntese in der Leber erfolgt und einen von den bekannten entgiftenden Processen darstellt, welche besonders seit Rogers (12) Monographie diesem Organ zugeschrieben werden. —

Es galt nun, die Giftwirkung des Ensemble der anorganischen Salze zu studiren und die relative Toxicität für die einzelnen Componenten, das Kali und Natron zu analysiren. Es ergab sich nun, dass die toxische Energie der Erdsalze sehr gering anzuschlagen ist, denn bei wiederholter Concentration des Harns durch „Congélations successives“, einen Process, bei welchem der grösste Theil der alkalischen Erdsalze durch Niederfallen verloren geht, behielt die verdichtete Flüssigkeit ihre vergiftende Kraft. Dabei erwies sich eine Quantität von 0,6 g anorganischer Salze pro Kilo als Dosis toxica, d. h. die Vergiftungserscheinungen pflegten beim Experiment dann hereinzubrechen, wenn mit der Flüssigkeit 0,6 g Salz auf jedes Kilo des Thieres berechnet, injicirt und zur Wirkung gelangt waren. Von den 0,6 g entfallen 0,4 auf die Natron-, 0,2 auf die Kalisalze. Man prüfte nunmehr isolirt den Effect der Natriumsalze des Urins; das Experiment entschied deutlich gegen diese, sie documentirten in beträchtlicher Dose und Concentration relativ geringe Wirksamkeit. Es sei hier bemerkt, dass ganz neuerdings Bohne (13) dem Kochsalz, welches er übrigens in der Leber Urämischer vermehrt gefunden hat, erheblich grössere toxische Kraft zugestehen möchte. Ganz anderes und zwar überaus energisches Verhalten bekunden die Kalisalze, und der Schluss, zu dem ihr Verhalten die Forscher drängte, ist die Quintessenz der ganzen Monographie: bereits in einer Dose von 0,2 g, genauer 0,15 für KC, und 0,20 für Kaliumsulfat und Kaliumphosphat, in gleicher Menge gemischt, pro Kilo Thiergewicht und nicht pro Kilo Blut, wie Horbaczewski irrthümlich annimmt, riefen die Salze dieses Minerals die intensivsten Reizerscheinungen hervor, an erster Stelle Störungen der animalen Functionen, der Respiration und Circulation. Sieht man sich die Protokolle an, so fällt die vorherschende Phrase, wie „des troubles

cardiaques et respiratoires", accidents respiratoires, cardiaques et nerveux", ferner die intensiven Reizerscheinungen, wie convulsions cloniques des membres, tétanie des muscles de la nuque beispielsweise, Crises tétaniformes entschieden auf, die Thiere erholen sich ziemlich rasch oder sinken in tödtlichen Collaps mit Herzlähmung und -stillstand in Diastole; man vermisst die Phänomene, welche im Vordergrunde der klinischen Urämie stehen, die Apathie, den Sopor, das Coma. Als logische Consequenzen ihrer systematischen Versuchsserien statuirten die Forscher somit den vielfach angefochtenen Satz, den wir als einen der Ausgangspunkte der Lehre von den Harngiften bezeichnen dürfen (F. und R. S. 313): „Le pouvoir toxique des urines normales fraîches, quelle que soit leur densité, est directement proportionel à leur richesse en sels potassiques".

Es war noch einer Anforderung Genüge zu thun, die sich als logische Nothwendigkeit erhob: die Prüfung des urämischen Blutes auf seinen Gehalt an Kalisalzen, welche nunmehr zum mindesten in der toxischen Dose nachweisbar sein mussten. Ein Vorversuch am Hunde lehrte die Abhängigkeit der im Blute auffindbaren Mengen an Kalisalzen von der Quantität und Qualität der Nahrung erkennen.

In welchem Zusammenhange steht nun der Sättigungsgrad des Blutes an Kalisalzen mit derjenigen Harnmenge, deren Injection zur Tödtung desselben Thieres nöthig ist? Diese Frage wurde durch einschlägige Versuche dahin beantwortet, dass es einer derartigen Menge Kalisalz- (resp. Harnflüssigkeit mit diesen Stoffen in Lösung) bedarf, welche zu der im Blute befindlichen Menge addirt, die „toxische Dosis" ergiebt. Die vergleichende Prüfung des Aderlassblutes vor und nach Urämisirung brachte auch in die andere Frage Licht, ob sich bei Suppressio urinae diese Salze bis zur Uebersättigung des Blutes, d. h. bis zur Erreichung der toxischen Dosis, anhäufen: die Analyse ergab nach der Ureterenligatur, analog wie für den Harnstoff und die Extractivstoffe eine deutliche Vermehrung der Kalisalze. Die Monographie gipfelt somit in dem Satze, welchen die Autoren statuiren, dass die Kalisalze als das gesuchte Princip der urämischen Vergiftung anzusehen sind.

Die von Feltz und Ritter begründete Anschauung barg einen zwiefachen Charakter: sie bezeichnete insofern einen Fortschritt in der physiologischen Erkenntniss, als sie ein nicht anfechtbares Gift, das Kali, im Harn unzweifelhaft nachgewiesen hatte, und sie glich einem Rückschritt, indem sie einmal in ihren Consequenzen weit über das Ziel schoss und dann wieder zu dem unmöglichen Standpunkt derer zurückkehrte, welche durch eine einzige Substanz im Harn die Pathogenese der Urämie erklären wollten. Zunächst standen die Forscher nicht allein. Astaschewski (l. c.) war gleichzeitig etwa zu denselben Ergebnissen gelangt; auch er sah von der Injection wässeriger Lösung der Harnasche heftige Erscheinungen, die er für Urämie deutete, Symptome, welche ganz er-

heblich abgeschwächt sich darboten, wenn er durch Kieselfluorwaserstoffsäure das Kali vorher entfernt hatte. Er erblickte daher ebenfalls im Kali das die Urämie erregende Princip. Allein der am Schlusse ausgesprochene Wunsch der französischen Gelehrten: „puisse la clinique nous donner raison“ blieb ein frommer. Gerade die Klinik gab ihnen nicht recht, und das kam so: Während der Thierversuch bei den Nachprüfungen noch einigermaassen für die neue Lehre zu sprechen schien, während beispielsweise Rovighi, der am Kaninchen operirte, zu ähnlichen, wenn auch nicht so weitgehenden Schlüssen gelangte — er räumte den Kalisalzen nur einen Antheil an den urämischen Symptomen ein — erlangten die klinischen Forscher stets negative Resultate. Zeitlich ist zuerst Horbaczewski (14) zu nennen. Er analysirte das Aderlassblut von drei puerperal eclamptischen und zwei urämischen Patienten. Er veraschte das Blut, extrahirte mit heissem Wasser, isolirte das NaCl + KCl und trennte endlich beide Salze durch Platinchlorid. Die Gleichheit der Ergebnisse macht ihre Richtigkeit wahrscheinlich. Er fand 2,03—2,08 g Kali auf 1000 g Blut berechnet. Was aber fand Jarisch (15) für das normale Blut? Dieselben oder noch höhere Ziffern (2,2—2,5), ähnlich Weber (2,20), etwas weniger Schmidt (1,94—2,10). Es darf nicht verschwiegen werden, dass d'Espine (16) für das Serum in zwei Fällen von Urämie-Eclampsie das doppelte der Norm (0,884 statt 0,400 auf 1000) feststellte, für das Gesammtblut aber die normale Ziffer. Indess gegenüber dieser „Potassiémie“ fallen weiter die negativen Angaben von Snyers (17) in's Gewicht, welcher zwei Blutanalysen an eclamptischen Frauen mittheilt. Er fand auch 2,06—2,07, also niedrigere Werthe, als Jarisch und die Andern. Dagegen constatirten wieder Lecorché und Talamon (18) für 1000 Serum eines Falles 0,74, Totalblut eines zweiten 3,08 Kali, also sicher eine beträchtliche Vermehrung. Wenn sie aber dabei bemerken, dass Convulsionen in beiden Fällen fehlten, so ersticken sie im Keime den Verdacht, dem vermehrten Kali komme die Urheberschaft der Erkrankung zu. Gerade die Convulsionen soll ja dieses giftige Salz hauptsächlich veranlassen. Neuerdings trat auch von Limbeck (19), der einen klinischen Fall daraufhin prüfte, der Opposition bei. Da sich nun die klinisch-chemischen Erfahrungen mit den Ergebnissen der experimentellen Pathologie nicht im Einklang befanden, so könnte man denken, und man hat daran gedacht, dass wenigstens für die Hunde Feltz' und Ritter's Angaben von der Vermehrung der Kalisalze im Blute zutreffen. Indessen auch hier vermochte Snyers (l. c.) ihre Feststellungen nicht zu bestätigen: er fand 1. die Kalisalze nicht vermehrt und 2. die von den französischen Forschern angegebenen Dosis toxica viel zu niedrig. Sehr bemerkenswerth, weil die Fehlerquelle anscheinend aufklärend, sind die Mittheilungen v. Limbeck's. Dieser Autor hält Feltz-Ritter's Vermehrung der Kalisalze auf Grund eigener Versuche für eine Leichen-

erscheinung! Er konnte nie, so lange er die zweite zum Vergleiche dienende Portion dem noch lebenden Thier entnahm, ihre Angabe von der Vermehrung bestätigen, wohl aber in dem Falle, als er wie jene, das Blut dem schon todten Hunde entzog. Controlversuche demonstrirten nämlich die rapiden Veränderungen der chemischen Constitution des Blutes, dessen Gehalt an Kali und H_3PO_4 auf Kosten derjenigen der Muskulatur so rapid steigen soll.

So standen auf Grund der vielen negativen Daten, welche das Experiment der nachprüfenden Skeptiker zu Tage förderte, die Aussichten für Feltz und Ritter's Lehre nicht gerade günstig. Es kommen aber noch theoretische Erwägungen hinzu, welche die Theorie unannehmbar erscheinen lassen. Es zeigen sich hier die verderblichen Folgen, vor denen Bartels (20) warnte, welche die einseitige Handhabung des Thierexperiments auch auf die Entwickelung der Forschung ausgeübt. Bouchard und Landois (21) halten die These, das Kali sei das die Urämie erzeugende Giftprincip des Harns, für eine grossartige, eben nur durch die Vernachlässigung der klinischen Beobachtung verschuldete und dadurch erklärte Selbsttäuschung. Wie man nur die typische Kalivergiftung, die Herzstörungen, die Athmungsbeschwerden, die Krämpfe mit Urämie verwechseln könne! eifert Landois. Die Injectionen der Kalisalze, welche bekanntlich schon in geringen Dosen Herzgifte sind, lähmen die Thätigkeit des Herzmuskels, die hierdurch bedingte Anämie und Cyanose der Medulla oblong. äussert sich eben in den heftigen Reizerscheinungen, jenen „troubles de la respiration, troubles cardiaques etc. und die Anämie der Rinde macht die frequenten Convulsionen. Ligatur und Compression der Carotiden, Verblutung äussern sich ja ebenso, was seit Kussmaul-Tenner's Versuchen nichts Befremdliches hat. Nun gilt die Urämie mit Recht als Vergiftung; Intoxicationen aber bieten meist ein bestimmtes Bild trotz der Verschiedenheit in der Aetiologie und so ist es den französischen Forschern eben passirt, dass sie, überdies durch trügerische Analysen irregeführt, die artificielle Kalisalzvergiftung mit einer Urémie expérimentale verwechselten und dieses Phänomen mit der Urämie des Menschen bezüglich der Pathogenese identificirten. Uebrigens hätten sie darauf aufmerksam werden müssen, dass die wahre Urämie des Hundes nach Rosenstein äusserst selten Krämpfe darbietet, und diese Thatsache ist der Auffassung derjenigen Autoren, welche, wie v. Limbeck für die Urämie des Hundes auf eine Kalivergiftung recurriren, nicht günstig, obgleich der Harn des Hundes hauptsächlich durch seinen Kaligehalt toxisch wirkt [Charrin und Roger (22)].

So hat also die Kritik den Ruhm dieser Autoren auf das Verdienst, in dem Kali ein „Harngift" entdeckt zu haben, reducirt.

Eine Reihe von französischen Autoren hat dann im Harn Körper gefunden, welche durch ihr Verhalten als organische charakterisirt sein und welche im Thierkörper toxisch wirken sollten. Einer rationellen Kritik stellen sich ganz erhebliche Schwierigkeiten in den Weg. Sie liegen darin, dass erstens diese Giftwirkung nicht stets und nicht von allen Autoren bestätigt wurde, dass zweitens die Methode, das „physiologische Experiment“ den Anforderungen der „exacten“ Wissenschaft keineswegs genügt, drittens, dass, wo es gelang, chemisch definirte Körper von toxischer Qualität zu finden, diese Angaben sehr lückenhaft sind, und endlich finden wir sie in den peinlichen Widersprüchen der Befunde, sowie der Autoren und ihrer Schulen. Von deutscher Seite existiren nur wenige Nachprüfungen und es fehlt an einer gründlicheren Zusammenstellung und Sichtung des vorliegenden Materials.

Die Meinungen gehen weit auseinander. Der Enthusiasmus, wie ihn die französischen Schriften, darunter das geistvolle Bouchard'sche Hauptwerk, verrathen, steht in schroffem Gegensatz zu der ablehnenden Haltung der meisten deutschen Forscher. So berechtigt aber auch diese vorsichtige Skepsis der letzteren gegenüber den sicher nachweisbaren Uebertreibungen einzelner Autoren und dem Missbrauch mit dem Begriff „Gift“ sein mag, so verständlich die Zurückweisung, welche der Versuch einer allgemeinen Verwerthung dieser schlecht ausgebildeten Methode für die grosse klinische Praxis von deutscher Seite erfahren hat, so darf man doch andererseits nicht leugnen, dass die vielfache Bestätigung der von den französischen Forschern angestellten Beobachtungen solchen merkwürdigen Befunden grösseren Anspruch auf Beachtung vindicirt, als sie bisher in Deutschland gefunden haben.

Man darf den Zusammenhang zwischen Urämie- und Harngiftforschung eigentlich nicht so präcisiren, dass man die letztere als directe Consequenz der ersteren hinstellt; diese bietet vielmehr ein Forschungsgebiet für sich, dessen Ergebnisse freilich wiederum sich geeignet erwiesen, auf die Pathogenese der Urämie Anwendung zu finden. Man kann die Urämie nur insofern als Ausgangspunkt dieses Specialzweiges betrachten, als die Erfolglosigkeit aller Bemühungen, die Pathogenese der Urämie durch Retention der bis dahin bekannten Excretstoffe des Harns zu erklären, direct die Vermuthung nahe legte, dass man eben noch nicht alle Ausscheidungsstoffe des Organismus kenne und dass das gesuchte Gift in die Reihe dieser unbekannten, der Aufmerksamkeit der Thierexperimentatoren sich entziehenden Stoffe gehöre. Es kam hinzu, dass Feltz und Ritter, welche einen organischen Giftkörper im Harn leugnen, in dem Kali des Harns eine toxische Potenz ersten Grades entdeckten. Allein man merkte wohl bald, wie wenig einerseits die excessive Schlussfolgerung, dass den Kalisalzen der Hauptantheil an der Production der variablen Phänomene der Urämie gebühre, der Wirklich-

keit entspreche, und andererseits haben die Nachprüfungen der Feltz- und Ritter'schen Harninjectionen ihre Beobachtung von der alleinigen Giftwirkung der Kalisalze nicht bestätigen können. So denke ich mir in letzter Reihe die Veröffentlichung der viel citirten Monographie der beiden Nancyer Professoren als den Anstoss zu den mit dem Jahre 1882 einsetzenden Forschungen der französischen Autoren, da diese meist auf jene exemplificiren. Andererseits lag seit den Fortschritten der Ptomain- und Leichenalkaloidforschung das Studium der im Körper vermutheten Gifte, wenn ich mit Schiffer so sagen darf, in der Luft. Die Methodik lässt zwei Wege erkennen: Theils isolirte man schon in den ersten Jahren des vorigen Jahrzehntes „Alkaloide" aus dem Harn (Pouchet, Bouchard), hauptsächlich aber begnügte man sich, die Eigenschaften des Gesammtharnes und seiner Componenten durch Injection und die dadurch hervorgerufenen Intoxicationssymptome zu studiren.

Nach dieser Erörterung des logischen Connexes zwischen den beiden bei oberflächlicher Betrachtung ziemlich weit auseinander liegenden Forschungsgebieten schreiten wir zur historischen Entwickelung der Harngiftforschung. Ungefähr gleichzeitig publicirten Balduino Bocci (23), Bouchard und Pouchet ihre ersten Arbeiten Der erstere wies in Form einer vorläufigen Mittheilung auf seine in Rom angestellten Harninjectionsversuche hin. Um Wiederholungen zu vermeiden, sei hier nur kurz erwähnt, dass der Harn auf Frösche eine lähmende Wirkung ausübte, die an das Curare erinnerte, dass sich Differenzen zwischen den Urinen je nach ihrer Herkunft, bezüglich des Geschlechts, Lebensalters und der Constitution der den Harn Liefernden, herausstellte, aber auch individuelle Schwankungen in der Reactivität der einzelnen Frösche. Ein Zufall liess Schiffer (24) auf die Giftigkeit des normalen Harnes stossen. Als dieser Autor im Harn curarisirter Thiere das Curare nachweisen wollte, fand er auch den normalen Harn toxisch. Schiffer prüfte nun weiter; der Alkoholextract war im Stande, Frösche und Kaninchen unter depressorischen und irritativen Phänomenen zu vergiften. Die Angabe Bocci's, dass das Harngift curareähnlich wirke, bestätigte Sch. nicht, er fand die Centren gelähmt, die directe Muskelerregbarkeit erhalten.

Zu den Autoren, welche als die ältesten Förderer des uns beschäftigenden Gegenstandes anzusehen sind, gehören nun G. Pouchet (25) und Ch. Bouchard. Der erstere gab schon 1880 eine Methode an, mittels deren es ihm gelungen sei, aus dem normalen Harne Alkaloidkörper darzustellen. Ein solches Alkaloid sollte charakterisirt sein durch eine „énergie toxique considérable, stupéfiant, tétanisant et tuant les animaux à bref délai avec le coeur en systole". Aehnliche, vollständigere Mittheilungen veröffentlicht Pouchet (26) in den folgenden Jahren. Bouchard's Studien gehen auf das Jahr 1881 zurück. Anfangs fand der Pariser Pathologe auch nur ganz vereinzelt in Fällen von Infections-

krankheiten Alkaloidkörper im Harn, besonders bei Typhus abdominalis, seiner Domaine (27). Allein er vermochte allmälig auch im Harn Gesunder, was ihm vorher nicht gelungen war, solche Körper nachzuweisen. Zur Erklärung ihrer Genese griff er zu dem damals beliebten Auskunftsmittel, er führte sie auf Bakterienthätigkeit und zwar die Bakterien des Darmes zurück. In Uebereinstimmung mit seiner theoretischen Deduction stand die Thatsache, dass sich ein Parallelismus zwischen der Alkaloidproduction im Darm, messbar durch den Alkaloidgehalt der Fäces, und derjenigen des Harnes construiren liess. Die Diarrhoe mit ihrer Vermehrung der Bakterienthätigkeit zeitigte eine enorme Ueberproduction (40—50mal) von Alkaloiden der Fäcalmassen und gleichzeitig eine erhebliche Zunahme derselben im Harn; auch bezüglich der chemischen Charakteristik, Löslichkeit in Chloroform und Aether, boten sie dann in ihrem Verhalten hier und dort die erforderliche Aehnlichkeit. Die folgenden Jahre brachten neue Mittheilungen. Seine Schüler und Collegen Lépine, Guérin, Charrin, Mairet et Bosc und Roger u. A. und ihr Meister veröffentlichten weitere Beiträge.

Die Gleichzeitigkeit, welche sowohl für das biologische, wie das physiologisch-chemische Studium der Harnflüssigkeiten auf ihre Gifte ersichtlich ist und der Parallelismus in den Ergebnissen macht mir eine getrennte Darstellung dieser Untersuchungen unmöglich. Es soll somit nunmehr geschildert werden, welche Giftwirkungen und welche Giftkörper bezüglich des normalen Harns ermittelt worden sind.

Es liegt sehr nahe, zuerst die Frage nach der Quelle des Harngiftes zu discutiren. Es sind von den französischen Autoren so viele Begriffe mit dem Ausdruck „poison“ identificirt worden, dass es gut sein wird, diesen Terminus näher in diesem Sinne zu definiren. Was a priori für die pathologischen Verhältnisse nach den modernen Anschauungen über bakterielle Infection, über Immunität durch einmaliges Ueberstehen gewisser Infectionskrankheiten, über Toxinproduction im Organismus und ihre Ausscheidung durch die excernirenden Organe nichts Frappirendes mehr hat, das sollte nur eine qualitative und quantitative Modification von physiologischen Vorgängen bedeuten, oder: auch im normalen Harne sollten Gifte, in zwar geringerer Menge und von anderer Beschaffenheit, nachweisbar sein. Das wenigstens lehrt die Schule, von der wir zu handeln haben. Uebrigens ist es für das wichtigste Excretionsorgan der gasförmigen Ausscheidungen, die Lunge, schon längst bekannt (seit Pettenkofer), dass durch die Athmung neben der CO_2 ein Gift eliminirt werde, welches sich nur durch seine Wirkung, aber nicht chemisch nachweisen lässt, das Anthropotoxin Du Bois-Reymond's. Was ist nun ein Gift? Die Autoren über die Harngifte haben als poison nicht nur jede chemische Substanz bezeichnet, welche, in einen lebenden Körper eingeführt, die normalen Lebensvorgänge hemmt oder stört, son-

dern sie nennen auch die Substanzen „toxisch“, deren Vermehrung, sei es „par formation exagérée“ oder „par rétention“ von irgend welchen Störungen gefolgt wird, die wir also höchstens als schädlich bezeichnen würden.

So paradox es klingen mag, sie reden von einer toxicité des Wassers, das im Uebermaass doch nur physikalische Störungen macht, was Bouchard sehr wohl bekannt ist. Der Begriff „poison“ und „toxicité“ ist also erweitert. Dann aber musste eine ganze Zahl von Krankheitsbildern, welche im bisherigen nosologischen System kaum einen Platz gefunden hatten, und als deren Ursache Bouchard die Bildung oder Retention von „poisons“ nachzuweisen suchte, als toxisch aufgefasst werden, und da diese Körper einer fehlerhaften Organthätigkeit des eigenen Organismus entstammen sollten, so durfte er jene als „Autointoxicationen“ deuten.

Indem nun Bouchard den Begriff der Intoxication präcisirt, indem er nach moderner Anschauung den Zusammenhang zwischen Infection und secundärer Intoxication mit Bakteriensecreten erörtert, und indem der Forscher ferner die functionelle Integrität der Excretionsorgane nachdrücklicher als bisher als einen unentbehrlichen Factor zur Erhaltung resp. Wiederherstellung der Gesundheit betonte, vermochte er eine erhebliche Zahl von pathologischen Zuständen unter die Kategorie seiner „Autointoxicationen“ einzureihen. Neu aber war die Betonung der Thatsache, dass auch im physiologischen Zustande der thierische Stoffwechsel im Connex mit bakterieller Thätigkeit stehe. Das Darmrohr enthält unzählbare Mengen Mikroorganismen, und Jedermann kennt die schädlichen Folgen, die sich häufig an Obstipation anschliessen. Bouchard führte dieselben auf die Giftproducte der Darmbakterien zurück, welche in diesem Zustande Zeit zur Resorption gefunden und so in der Blutbahn toxisch wirken. Nun kommt noch die erst in letzter Zeit, seit den Arbeiten Gautier's (28, 29), zugegebene neue Giftquelle, das thierische Gewebe, die lebende Zelle selbst, hinzu, welche in Analogie zu den pflanzlichen Elementarorganismen ebenfalls Alkaloide, die Leukomaine, zu bilden im Stande ist. Wie wir sehen werden, hat man auch eine Toxicität der thierischen Secretionsproducte angenommen und wenn wir also mit Bouchard die wichtigsten Giftquellen nunmehr resumiren dürfen, so sind diese: 1. das Mineralmaterial der Nahrung, vor Allem die Kalisalze; 2. die thierischen Secrete, die Galle, der Speichel, der Magensaft; 3. die Verdauungsproducte und 4. die Darmfäulnissproducte, wozu sich noch 5. Gautier's Abfallstoffe der Zellen selbst, die Leukomaine, gesellen. Naturgemäss müssen, da an allen Orten Gelegenheit zur Resorption vorhanden ist, alle toxischen Stoffe ins Blut gelangen, und wir haben uns nun zu fragen, wie der Organismus, der „unaufhörliche Gift-

selbstmordversuche“ unternimmt, sich der Toxine entledigt. Auch in den Eliminationswegen nun giebt es eine gewisse Auswahl. Wenn die gasförmigen Substanzen die Athmungswege benutzen, z. B. flüchtige Fettsäuren, die in der Exspirationsluft Constipirter erscheinen, so passiren flüssige Körper durch die Nieren, das Excretionsorgan par excellence, in geringen Mengen auch durch die Haut. So entledigt sich der gesunde Organismus fortwährend der im Blut circulirenden Gifte, und es erhellt die enorme Wichtigkeit, von welcher die Integrität des Nierenfilters für den normalen, ganz besonders aber den mit Erhöhung der Giftproduction einhergehenden krankhaften Zustand sein muss. Da kein Organ für die insufficienten Nieren erfolgreich vicariirend eintreten kann, auch der Magen-Darmcanal nicht auf die Dauer, von dem man es früher lange geglaubt hatte (Bernard und Barreswill), so realisirt sich die Vergiftung unfehlbar, wenn die Nierenausscheidung versagt. Das kommt ja oft genug bei infectiösen Krankheiten, wie Scharlach, und vor allem Cholera, secundär durch Schädigung der die Giftstoffe ausscheidenden Epithelien vor und fügt zur bakteriellen Intoxication noch die complicirende urämische hinzu, ein Verlauf, der für die Cholera wenigstens fast die Regel ist. Es wird nun zweckmässig sein, erst die Quellen der Gifte genauer kennen zu lernen, alsdann ihre Passage durch die Blutbahn zu betrachten und endlich die toxischen Körper des Harns durchzusprechen, zu deren Verständniss die Kenntnissnahme jener Quellen den Schlüssel giebt (7. und 8. Leçon).

Die Gifte nun, wo sie auch gebildet werden, gelangen naturgemäss ins Blut, und es drängt sich der paradoxe Schluss auf, dass das Blut selbst giftig sein müsse. In der That finden sich Angaben (Schiffer l. c.), dass Injectionen von Blut eines anderen Thieres, selbst von gleicher Species, Vergiftungserscheinungen machen, und schon die alten Transfusionsversuche sprachen für die Schädlichkeit des Blutes für andere Organismen. Nach Injection einer bestimmbaren, für die einzelnen Species unter einander verschiedenen Blutmenge sah auch Bouchard unter Intoxicationssymptomen den Tod eintreten. Pfortaderblut erwies sich erheblich giftiger als arterielles, weil jenes noch die toxischen Substanzen aus dem Darm mitbringt, für deren Paralysirung die Leber zu sorgen hat (Roger). Setzt man also die Integrität des injicirten Blutes voraus und schliesst man namentlich die Fehler der Technik aus, so ergiebt sich ein allerdings erhebliche Schwankungen zeigender Index für die Grösse derjenigen Blutmenge, welche im Stande ist, durch ihre Circulation ein Thier durch Vergiftung zu tödten. Nach diesen Experimenten Bouchard's und seinen etwas überraschenden theoretischen Ableitungen wäre die Giftigkeit des Blutes so erheblich, dass seine Vermehrung um $2^1/_2$ mal genügen würde, das Individuum selbst zu vergiften. Die Besprechung der von B. sorgfältig beurtheilten Fehlerquellen bei dieser

experimentellen Prüfung übergehe ich. Ganz excessive Schwankungen der Grenzwerthe aber hatte seine theoretische Ableitung der Blutgiftigkeit ergeben, deren Auseinandersetzung zu weit führen würde. Jedenfalls soll der wahre Werth in der Mitte liegen, d. h. es soll 1 Kilo Blut durch seinen Gehalt an Giften im Stande sein, vielleicht im Minimum 1250, im Maximum 3000 g, im Durchschnitt also den Mittelwerth lebender Substanz zu tödten.

Es wird in den einschlägigen Untersuchungen vielfach von dem hohen Kaligehalt der rothen Blutzellen gesprochen. Derselbe ist natürlich unschädlich, solange ihn die lebende Zelle festhält, weil er ja so die Elemente der Nervencentren nicht reizen kann. Ins Plasma gebracht, wirken die Kalisalze, wie wir wissen, äusserst toxisch. Verkohlt man nämlich den Blutkuchen und injicirt die wässerige Lösung, so manifestirt sich durch heftige Convulsionen die intensive Wirksamkeit. Nun empfängt das Blut aus der oben erörterten Quelle, den Geweben, in jedem Augenblicke eine gewisse Quantität Giftstoffe, die sich ziemlich auf der gleichen Höhe halten wird, weil und solange die gesunde Niere für sofortige unaufhörliche Ausscheidung sorgt. Da man erstens die tägliche Ausscheidungsgrösse und zweitens den Gehalt an Giften im Blut calculiren kann, so berechnet sich nach Bouchard die Zeit bis zum Eintritt der Vergiftung nach Niereninsufficienz, also durch Zurückhaltung der Gifte des Blutes, auf 2 Tage und 4 Stunden. Die klinische Erfahrung lehrt, dass das Intervall etwas grösser ist, gewöhnlich 3 Tage, in einigen berühmt gewordenen Fällen, welche Wagner (30) zusammenstellt, sogar erheblich länger. Zieht man das heftige Erbrechen, die Diarrhoen des Anurischen, die Verminderung der Kalisalzzufuhr in Folge Mangel an Nahrungsaufnahme in Rechnung, so begreift man den etwas grösseren Durchschnittszeitraum von 3 Tagen bis zum Eintritt der urämischen Intoxication, den auch das Thierexperiment so fixirt. Uebrigen haben nicht nur Bouchard, sondern auch andere Forscher, z. B. Schiffer (l. c.) die Giftigkeit des Blutes, auf welche die toxische Kraft des Harns hinwies, erkannt und durch Injection des in Wasser gelösten Alkoholextractes studirt.

Die Toxicität der Gewebe ist ebenfalls unbestreitbar, wenn auch schwerer zu demonstriren. Man muss sich hier Extracte verschaffen, von denen man deutliche Giftwirkungen zeigen kann. Culinarisches Fleischextract (Kalisalze!), sowie Leberextract sind nach den Untersuchungen der französischen Schule (Charrin, poisons du tube digestif) toxisch, letzteres z. B. pyretogen, und wie die Leber selbst, so ist auch ihr Secret giftig. Der icterische Mensch zeigt ja die bekannten Intoxicationssymptome. Auch das Experiment lehrt, dass die Galle um ein mehrfaches giftiger wirkt, als Blut und Harn, und die specielle Prüfung der chemischen Constituentien der Galle auf ihren relativen Toxicitätsgrad

sprach sehr für die Farbstoffe, weil decolorirte Galle erheblich von ihrer Giftigkeit einbüsste.

Es fragt sich nun, welchen Antheil an der Giftüberschwemmung des Organismus wir normaliter der Galle zuschreiben sollen. Nun, dieser Werth wird einmal von der Quantität des 24stündigen Secrets und ferner von dem Giftgehalt resp. der toxischen Kraft der Gewichtseinheit Galle abhängen. Schlägt man deren Menge auf 840 (Ranke) bis 1000 g (Beaunis) in 24 Stunden an, und schenkt man der Angabe Bs., dass gewöhnlich 10, oft schon 4—6 g Galle ausreichen, 1 k Thier zu vergiften, Glauben, so begreift man die Grösse der Gefahr, welche dem Organismus von dieser Seite droht, und welche durch besondere Schutzmittel abzuwenden ist. Den Hauptschutz gewährt wohl die Entleerung der Galle in ihrer Hauptmasse mit den Fäcalien. Dann aber ist die Leber als Wächter des Organismus zwischen Darm und Circulation eingeschaltet und würde das etwa resorbirte Secret immer wieder auffangen. Die mustergiltige Monographie Roger's, eines Schülers Bouchard's, hat nun diese neue Function der Leber erst zu würdigen gelehrt. Aus der Grösse seiner Ausscheidung und dem experimentell gefundenen Werth für die Giftigkeit berechnet sich die Zeit, innerhalb deren sich ein Mensch mit seiner eigenen Galle — eine vollkommene Resorption angenommen — vergiften würde, auf 5—8 Stunden. Die Intoxication realisirt sich deshalb nicht, weil der grösste Theil ja den Körper verlässt. Was aber wird aus dem immer noch beträchtlichen Rest? Bouchard giebt an, dass die Gallensalze und Farbstoffe vom Darm aus darum nicht zur Resorption gelangen können, weil sie unlöslich gemacht und gefällt werden. —

Es sind drei Momente, deren Zusammentreffen das Darmrohr zu dem ergiebigsten Giftreservoir des Organismus gestalten; unter den Secretionen sprach ich soeben von der Galle. Auch der Speichel ist nicht harmlos (Charrin). Es liegen aber über seine physiologische Wirkung nach Injection so widersprechende Angaben vor, dass die Betonung der Toxicität dieses Secretes heute voreilig erschiene. Die Salze der Nahrung kommen noch in Betracht, wieder vor allem das Kali der thierischen Zellen und der Pflanzenkost. Den erheblichsten Antheil aber beanspruchen die fermentativen Vorgänge. Der Darmcanal, in welchen die Nahrung und die Respiration unzählige Mengen Bakterien einschleppen, ist der Sitz lebhafter Zersetzungsvorgänge, denen neben vielen harmlosen auch zahlreiche schädliche Stoffe ihre Entstehung verdanken. Die Folge hiervon ist die Toxicität der Fäces, welche Bouchard experimentell festgestellt hat. Es gelang ihm, mittels der bekannten Reactionen, der Nachweis von Alkaloiden in den Fäces, von verschiedener Löslichkeit für Chloroform und Aether. Ihre relative geringe Giftigkeit würde aber die beträchtliche Toxicität der Fäcalmassen allein nicht erklären. Auch hier

gebührt den Kalisalzen, zu welchen NH_3-Salze hinzukommen, der Löwenantheil.

Uebrigens schiebt die antiseptische Kraft des normalen Magensaftes der rapiden Entwickelung der Mikroben einen Riegel vor. Man hat aber auch dem Magensaft toxische Wirkungen zugeschrieben und deren Grad zu normiren versucht, es ist aber klar, dass zahlreiche Umstände und Bedingungen des Milieu die Toxicität beeinflussen müssen, neben anderen der Säuregrad, wofür die Verminderung der Giftigkeit nach Neutralisation spricht, und die Beschaffenheit der Schleimhaut. Der Fixirung des Giftigkeitsgrades wird somit besonderer Werth nicht beizulegen sein.

Es fragt sich nun, ob die putriden Stoffe giftig sind. Haller hielt sie für ungiftig. Andere alte Autoren aber, wie Adam Seybert 1793, der berühmte französische Arzt Gaspard 1822 und die neueren Forscher, wie Panum, Bergmann, Zülzer und Sonnenschein, Brieger, Selmi, Gautier lehrten die hohe toxische und pathogene Energie der Fäulnissproducte kennen und würdigen.

So wird also der Organismus mit Giften überschwemmt — cum grano salis: es handelt sich in der Norm, wie wir gesehen haben, dank den geschilderten Abwehreinrichtungen des Organismus um minime Mengen — und diese Ueberschwemmung findet ihren Ausdruck in dem Giftgehalte der Excrete und besonders des Excretes *κατ' ἐξοχήν*, des Harns.

Die Fortschritte der Ptomainforschung im Beginn des vorigen Decenniums dürfen als Veranlassung der vielfachen gleichzeitigen Untersuchungen thierischer Substanzen auf Alkaloide aufgefasst werden. Gabriel Pouchet und Bouchard gehören zu den ersten, welche solche Körper aus dem Harn dargestellt haben. Indessen der Nachweis glückte Anfangs meist nur für pathologische, besonders infectiöse Harne, und die Unzulänglichkeit der gewonnenen Quantitäten gestattete meist keinen analytischen, nur einen reagentiellen Nachweis. Das ist der Grund, warum Bouchard zum Injectionsexperiment griff. Er selbst setzte die Zulässigkeit und die Vortheile dieses Hilfsmittels auseinander (31). Bouchard applicirte den Versuchsthieren die auf ihre physiologische Wirksamkeit, d. h. auf ihre Giftigkeit oder Ungiftigkeit zu prüfenden Substanzen auf intravenösem Wege. Die Wahl der intravenösen Einverleibung ist Gegenstand vieler Einwände geworden. Den zahlreichen Angriffen gegenüber, welche überhaupt die Methodik des Pariser Forschers erfahren hat, muss man sich wohl daran erinnern, dass sich ein derartiger Praktiker in ähnlichem Falle befindet, wie ein bildender Künstler, von welchem Lessing in einer seiner Schriften über Kunsttheorie auseinandersetzt, dass er von 100 Einwänden des Kritikers 99 selber erwogen habe. Man hat die Unbrauchbarkeit der Methode aus der Druckerhöhung im Gefässsystem, aus der Schwierigkeit der Technik, der Mög-

lichkeit der Luftembolie u. a. abgeleitet [Albu (32)], allein B. selbst entkräftet diese Einwände, deren Erhebung er vorausgesehen hat. Die intravenöse Injection sei leicht und praktikabel, unschädlicher und schmerzloser, als die hypodermatische, sie gestatte eine genauere Schätzung derjenigen Menge, welche zu Beginn der Symptome im Gefässsystem sei, weil ja der Totalblutumlauf in den grossen Gefässen rapid, dagegen derjenige des Capillarstroms der Haut kriechend erfolge. Der Tod durch Plethora, durch Herzlähmung in Folge Gefässüberfüllung pflegt vollends erst bei Anwendung viel höherer Dosen einzutreten. So verfocht er die Brauchbarkeit dieser Methode für seine Versuche, hat aber nicht die schwerwiegenden Bedenken entkräftet, welche einer Verallgemeinerung derselben für klinische Zwecke im Wege stehen (s. weiter unten). Man hat die Frage, ob normaler Harn giftig sei, meist positiv beantwortet; die ältesten Angaben in diesem Sinne haben wohl Vauquelin und Segalas (33) gemacht. Frerichs' (l. c.) Raisonnement dagegen beruht auf dem aus fehlerhaften Beobachtungen gezogenen Schluss, dass normaler Harn ungiftig sei.

Bocci und Schiffer kamen zu so niedrigen Zahlen für den Grad der toxischen Kraft, dass man damit die Vergiftung nach 3tägiger completer Harnretention nicht erklären könnte. Bocci macht überhaupt nur eine kurze Mittheilung, und Schiffer bediente sich des alkoholischen Extracts des Harns, schloss also die Kaliwirkung zum Theil aus.

Es sind nun die berühmt gewordenen Beobachtungen des Pariser Forschers selbst darzustellen. Als erstes Phänomen nach der Einspritzung bemerkte er die bis zu punktförmiger Verengerung sich steigernde Contraction der Pupille, wie viele Nervina sie hervorrufen. Alsdann wird die Athmung beschleunigt und flach, das Thier wird schwach, endlich soporös, die Temperatur sinkt so erheblich, dass der Abfall nur durch Verminderung der Wärmebildung erklärt werden kann. Die Reflexerregbarkeit erlischt, und endlich tritt bald mit, meist ohne Zuckungen der Tod ein.

Das ist der Verlauf nach Injection tödlicher Dosen. Die Symptome sind minder stürmisch, wenn man sich unterhalb der tödtlichen Menge hält. Neben der Polyurie und der Pupillenverengerung tritt dann die Lebhaftigkeit der Pulsation in den erweiterten Arterien der Oberfläche hervor, allmälig klingen die Erscheinungen ab, die Wärmeproduction hebt sich und die nervösen Symptome verlieren sich. Lebhaftes Interesse wird man nun der Frage nach dem Giftigkeitsgrade des normalen menschlichen Harns entgegenbringen. Gerade hier bietet das sonst sorgfältig ausgearbeitete Bouchard'sche System eine Lücke, welche die Kritik sich als wichtigen Angriffspunkt ersehen hat; es mangelt an einem einheitlichen Maassstabe. Lässt sich ein solcher allenfalls für das Object der Versuche in dem Kilogramm Thiergewicht, auf

welches der Giftigkeitsindex jedesmal berechnet wird, finden, so bietet der Versuchsgegenstand, der menschliche Harn, so erhebliche Differenzen in seinem Verhalten, dass es eben nicht gelingt, als tertium comparationis eine bestimmte Giftigkeit zu fixiren, auf welche als die Norm man die Veränderungen der Harngiftigkeit in den verschiedenen pathologischen Zuständen beziehen könnte. Denn fast noch mehr wie das specifische Gewicht normaliter, schwankt in den verschiedenen Erkrankungen die Toxicität des Harns, d. h. die Quantität, aber auch die Qualität der ausgeschiedenen Gifte. Zum Unglück kennen wir einen grossen Theil von ihnen nicht einmal, die Individualisirung der Riech- und Farbstoffe des Harns z. B. ist noch heute ein pium desiderium. So besteht nicht entfernt irgend eine Proportionalität zwischen der Harnmenge und ihrem specifischen Gewicht einerseits und der toxischen Kraft andererseits, wie manche Beispiele erweisen werden.

B. hat die eben besprochene Schwierigkeit wohl in Erwägung gezogen und sie durch den Versuch, einen Vergleichsmaassstab zu schaffen, zu überwinden gestrebt. Er nennt Urotoxie die Giftmenge, welche nöthig ist, ein Kilo Thier zu tödten, und er bezeichnet als urotoxischen Coefficienten die Giftmenge (in Urotoxien ausgedrückt), welche ein Kilo Mensch in 24 Stunden producirt. Beides sind für die Norm experimentell zu bestimmende Werthe. Eine Urotoxie beträgt 30—60, im Mittel 45—50 ccm. Für einen Menschen von 60 Kilo Gewicht mit einer Harnmenge von 1200 ccm pro Tag berechnet sich somit, die Urotoxie hier = 50 angenommen — der urotoxische Coefficient auf 0,4, ein Werth, welcher dem von Bouchard experimentell für das Mittel angegebenen 0,464 ziemlich nahe kommt.

Ganz allgemeines Interesse erwecken die Schwankungen der Harngiftigkeit, wie sie die veränderten physiologischen Lebensbedingungen hervorrufen. Da ist wohl zunächst die Thatsache frappant, dass der Nachtharn (für „urines du sommeil“) relativ weniger giftig wirkt als der Tags über entleerte, trotz seiner grösseren Dichte. Das Verhältniss der Giftigkeit von Nacht- und Tagharn soll etwa wie 1 : 2 bis 1 : 4 sein. Höchst überraschend aber ist die Gesetzmässigkeit in der Abnahme der Toxicität während der einzelnen Perioden des Tages. B. theilte den Tag, dem Studium der Harngiftigkeit zuliebe, in 3 Perioden: die Zeit von 7.15 Uhr früh bis 3.15 Nachm. und von da bis 11.15 Uhr Abends rechnet er dem Wachsein, die 8 Stunden von 11.15 Uhr bis 7.15 Uhr hält er der Nachtruhe reservirt. Es zeigte sich nun, dass das Giftigkeitsverhältniss der in diesen Zeiträumen entleerten Harnportionen sich ziemlich constant, wie 7 : 5 : 3 verhält. Wenn die Differenzen in der Harngiftigkeit schon für die einzelnen Perioden des Tages erheblich erscheinen, so contrastiren geradezu crass die Mengen der Giftausscheidungen in den diametral entgegengesetzten Zeitpunkten des Tages.

Für den Moment des Einschlafens ist die Giftausscheidung am geringsten, 9mal geringer als 8 Stunden vorher und 5mal geringer als zu Beginn des Erwachens, also 8 Stunden später. Die merkwürdigste Feststellung aber ergiebt sich in qualitativer Beziehung. Der Urin von der Nacht ist immer deutlich Convulsionen erregend, der Harn vom Tage producirt hauptsächlich Coma, wirkt also narkotisch, selten und in geringerem Grade convulsiv. Der qualitative Unterschied in dem Giftgehalt des Harns findet also seine Erklärung in der Thatsache, dass beide Harnsorten Gegengifte enthalten, nach Art der Nervina, des Atropins und Morphins zum Beispiel. Uebrigens ist der Nachtharn erheblich weniger toxisch als der Tagharn, das Verhältniss soll wie 7,1 : 15,9 sein. Seinen Ausdruck findet dieses Verhalten in der Abnahme der giftigen Kraft des Gesammtharns nach Mischung beider Harnsorten. Es scheint, dass das narkotische Gift des Tagharnes das convulsive Princip des Nachtharnes wenigstens theilweise paralysirt, weil das Gemenge eine um $^1/_3$ geringere toxische Kraft an den Tag legt, als gleiche Mengen der Componenten. Die Richtigkeit dieser Beobachtungen vorausgesetzt, involvirt ihre Feststellung vielleicht die Erklärung für die widersprechenden Angaben früherer Autoren, giebt mindestens vielleicht einen Anhaltspunkt dafür, dass Feltz und Ritter, welche ihren Berichten nach auf dieses Moment noch gar keinen Werth gelegt haben, möglicherweise in Folge der antagonistischen Wirkung der organischen Gifte ihrer verschiedenen Harnportionen dazu gelangt sind, einen Gehalt des normalen Harnes an organischen Toxinen zu bestreiten. Freilich finde ich in den von den französischen Aerzten angestellten klinischen Studien über die Urotoxicität der Patienten keinerlei Angaben über die Zeit der Entleerung des geprüften Harnes. Sehr bemerkenswerth ist, dass die Toxicität des Harnes nach körperlicher Anstrengung erheblich ($^3/_{10}$) herabgesetzt war. Wäre dieses Verhalten constant, dann würde es Bouchard's Annahme eines besonderen convulsiven Giftes, das nicht zu den anorganischen Salzen, sondern zu den oxydirbaren und durch vollkommenere Oxydation entgifteten Stoffen des organischen Materials gehöre, nur stützen. Ich erinnere hierbei an eine ältere Beobachtung, diejenige Schottin's (34), einen Patienten betreffend (Nephritiker), welcher sich durch Turnen und Erhöhung der Respirationsamplitude Erleichterung zu verschaffen vermochte.

Es handelte sich nun für B. darum, die Componenten ausfindig zu machen, deren Zusammenwirken das bunte Bild der Harnvergiftung mit seinen Reiz- und Lähmungserscheinungen erzeugt. Indem Bouchard nunmehr nach den grundlegenden Beobachtungen und Prämissen die toxischen Principien an der Hand unserer Kenntnisse der Harnbestandtheile zu ermitteln strebt, eliminirt er vorerst die mit Sicherheit auszuschliessenden Stoffe aus der Giftconcurrenz, vor allem das Wasser, indem

er unter anderem die Proportionalität der Giftigkeit des Harns und seines Gehaltes an festen Stoffen vor und nach dem Eindampfen constatirte, ferner den Harnstoff und die Harnsäure, indem er theils durch eigene Experimente ihre Harmlosigkeit feststellte, theils auf die neueren endlosen Untersuchungen recurrirte, welche die Ungiftigkeit namentlich des Harnstoffes erwiesen, und welche so bekannt sind, dass ich sie hier übergehen darf.

Was den Bouchard'schen Studien über die Harngifte aber den Stempel des Originellen, Epochemachenden aufdrückt, das ist die eingehende Würdigung derjenigen Körper im Harn, welche von den Physiologen bislang vernachlässigt worden waren, und die durch ihre nunmehr enthüllten toxischen Effecte documentirten, dass man in ihnen das Endproduct von wahrscheinlich noch recht mysteriösen Stoffzersetzungen im Körper gefasst hat. Ich denke vor allem an die Farbstoffe des Harns.

Diese scheinen von ausgezeichneter Wirksamkeit zu sein. Es ist hier der Ort, an die Vermuthung Thudichum's (l. c.) zu erinnern, dessen Arbeit sonst in der Literatur wenig Beachtung gefunden hat. Der Vergleich der Giftigkeit des normalen Harnes und desselben nach seiner Entfärbung durch pulverisirte Kohle ergiebt eine Abnahme der Giftigkeit um etwa $^1/_3$ oder eine Zunahme der Urotoxie um diese Grösse. In qualitativer Beziehung fällt auf, dass die Myose nunmehr fortbleibt, somit als specifische Wirkung der durch die Kohle entzogenen Substanz anzusehen ist. Der Versuch wäre beweisend für die Farbstoffe, wenn nicht der Verdacht bestände, dass auch andere uns unbekannte Substanzen das Verhalten der Farbstoffe, sich an die Kohle zu fixiren, theilen. Für den sechszehnten Theil der Kalisalze beobachtete B. diese Eigenschaft, und man weiss, dass auch die Alkaloide durch die Kohle mit niedergerissen werden. Daraus folgt mit Nothwendigkeit, dass den Alkaloiden nur ein Bruchtheil der Gesammttoxicität des Harnes zukommt, denn mit Kohle behandelter Harn hat ja noch $^2/_3$ der Giftigkeit. Ich weise hier auf die Arbeiten von Mairet und Bosc (36) hin, welche den Farbstoffen viel weitergehende Zugeständnisse machen. — Die Unmöglichkeit, mit den in Rede stehenden Giftkörpern in Substanz zu operiren, sowie die Voraussicht, dass sich die Symptomenreihe der Vergiftung nach Trennung der einzelnen Principien des Harnes von einander werde specialisiren lassen, zwangen den Forscher, die Gifte durch verschiedene Extractionen zu isoliren. Um das Princip des eingeschlagenen Verfahrens zu charakterisiren, skizzire ich es kurz. Man prüft Harn auf seine Giftigkeit, verdampft ihn zur Trockne, wäscht den Rückstand mit absolutem Alkohol, der nun einen Theil desselben in Lösung nimmt. Nach Verdampfen des Alkohols hat man somit zwei trockene Auszüge, deren einer der in Alkohol lösliche, der andere der in Alkohol unlösliche ist. Jeden für

sich löst man in Wasser, einzeln prüft man sie: ihre Giftigkeit ist ganz verschieden, sie ist einzeln geringer als die des Gesammtharns.

I. Die wässerige Lösung des Rückstandes der im Alkohol löslichen Stoffe producirt: Somnolenz bis Coma, Diurese und als neues Symptom Salivation.

II. Die wässerige Lösung des Rückstandes der im Alkohol unlöslichen Stoffe rief hervor: Myose, später Convulsionen, welche der andere Rühkstand nie, der Totalharn selten erzeugt, und endlich Hypothermie, d. h. Verminderung der Wärmebildung, gefolgt von Abkühlung des Köpers. Letzteres wird weiter unten berichtigt werden müssen. Die Giftwirkung ist also eine complicirte, nicht mit der eines einzigen Salzes (Frerichs, Feltz und Ritter), oder mit der eines einzigen Alkaloids vergleichbar; das ist die Erkenntniss, deren Betonung einen weiteren Fortschritt der Bouchard'schen Lehren bezeichnet.

Von uns bekannten Körpern schreibt Bouchard die diuretische Wirkung dem Harnstoff und einen Theil der Convulsionen erregenden Fähigkeit den Kalisalzen zu, der Rest — bleibt dunkel.

Einen wichtigen Fingerzeig bietet das Verhalten des Rückstandes nach seiner Verkohlung. Die Lösung dieses „carbonisirten" Extracts producirt niemals mehr die Pupillenverengung, zunächst auch keine Convulsionen, und man würde glauben, dass das Convulsionen erregende Princip ganz ausgefallen sei, wenn nicht dieses Phänomen plötzlich nach Injection höherer Dosen als die toxische Dosis des Totalharnes aufträte und den tödtlichen Ausgang einleitete. Diese Wirkung kommt somit den Mineralstoffen zu.

In der That überzeugte sich gleich Feltz und Ritter auch Bouchard von der exorbitanten Giftigkeit der Kalisalze, von denen schon relativ geringe Quantitäten den tödtlichen Ausgang unter Krämpfen herbeiführen, und so durfte er vom anorganischen Material des Harns sagen:

„En résumé, parmi les substances minérales, la potasse est la seule, qui donne peut-être sa note dans le concert toxique."

Wenn wir nunmehr kurz die Ergebnisse der interessanten Bouchard-schen Arbeiten (37—41) zusammenfassen dürfen, so haben wir sieben verschiedene Wirkungen des thierischen Harns, meist toxischer Natur, kennen gelernt, welchen wahrscheinlich ebenso viele Excretstoffe entsprechen.

1. Die diuretische Substanz scheint, da sie organisch, weil durch Hitze zerstörbar, nicht an die Kohle fixirbar und in Alkohol löslich ist, nichts anderes als der Harnstoff zu sein.

2. Die narkotische Substanz theilt in ihrem Verhalten die eben geschilderten Eigenschaften der diuretischen, muss aber ein anderes chemisches Individuum sein, weil reiner Harnstoff niemals Sopor oder

Coma erzeugt, worüber die moderne Literatur gar keinen Zweifel lässt. Ihren Charakter kennt man nicht.

3. Die sialogene Substanz, ebenfalls organisch, in Alkohol löslich und nicht von der Kohle färbbar. Auch dieser Körper ist mit anderen nicht identisch, vor Allem nicht mit dem Harnstoff, der in den Geweben und im Blut nur in geringer, im Harn in reichlicher Quantität enthalten ist, während die Vertheilung jener sich umgekehrt darstellt. (Blutextract ist stark sialogen.) Sie documentirt ihre Wirkung erst dann, wenn die Totalgiftigkeit der Injectionsmasse durch Elimination eines Theils der Toxine vermindert ist, weil im anderen Falle die tödtliche Intoxication schon erreicht wird, ehe die Quantität sialogischen Stoffes gross genug ist, um in Action treten zu können. Näher bestimmt ist auch dieser Stoff nicht.

4. Die Convulsionen erregende Substanz a, organisch, weil durch Verkohlen zerstörbar, von der Kohle zurückgehalten, also nicht mineralisch, in Alcohol unlöslich. Sie verhält sich wie die Farbstoffe, vielleicht gehört sie zu ihnen. Sie ist entweder im Nachtharn in grösseren Portionen enthalten, weil dieser allein stets, der Gesammt- und der Tagharn fast nie „convulsiv“ wirken, oder die narkotische Substanz ist im Tagharn vermehrt und tödtet das Thier schon, bevor jene zur Wirkung gelangen kann.

5. Die Convulsionen erregende Substanz b, anorganisch, weil im verkohlten Rückstande noch zu finden. Der Verdacht lenkt sich sofort auf das Kali. Es kann indessen nicht das ausschliessliche Princip mit diesem Effect sein, weil im Harn immerhin zu wenig Kalisalze enthalten sind, als dass es — die Urotoxie selbst gleich 60 gesetzt, seine toxische Dosis erreicht haben könnte. (30 Decigramm Kalisalze auf 1000 ccm Harn.) Andererseits bleibt der mit Kohle behandelte, somit der organischen Stoffe beraubte Harn noch Convulsionen erregend, freilich erst in der doppelten Portion.

6. Eine Myosis verursachende Substanz, organisch, an Kohle fixirbar, also nicht mineralisch; interessant wäre der Entscheid der Frage, ob dieser Stoff mit No. 4 identisch ist, weil er ihm chemisch ähnelt. Allein der Harn erzeugt immer Myose, sehr selten aber Convulsionen, wenn man nicht den Musc. sphincter pupillae als Prädilectionsstelle ihrer muskelcontrahirenden Wirkung ansehen will, wofür nichts spricht. Uebrigens vollzieht sich die Pupillenverengerung schon von 10 ccm an in den B.'schen Versuchen, und zwar langsam, ebenso langsam aber auch bei Injection des convulsiven Secrets, was auch gegen die Identität spricht. Ihren Namen kennt man ebensowenig, wie den der anderen Stoffe.

7. Die Hypothermie erzeugende Substanz, organisch, sich an die Kohle fixirend, also nicht mineralisch, wie etwa das NH_3, dessen Salze auch im Blute die Temperatur herabsetzen; unlöslich in Alkohol

und sicher ein besonderes Individuum, weil ihre Wirkung nie derjenigen des consulsiven und des myotischen Giftes parallel geht. Die Effecte, welche die Harn- und Secretstoffinjectionen auf die Störung der Wärmebildung ausüben, sei dies eine Vermehrung oder Verminderung der Wärmebildung, hat Bouchard in einer Reihe weiterer Experimente studirt, welche im Arch. de physiol. 1889 S. 286—332 publicirt sind. Darin stellt er fest, dass eben der Urin seine die Temperatur erniedrigende Wirkung gelösten Stoffen mit dieser Fähigkeit verdanken müsse, weil Injection kalter Flüssigkeiten zu einer Steigerung der Wärmebildung zu führen pflegt; dass diese Stoffe nicht mineralisch seien, aber auch nicht der Harnstoff, dass sie von der Kohle festgehalten werden gleich den Farbstoffen und Alkaloiden und durch langes Kochen zerstörbar sind. Positive Daten bringt er auch hier nicht. —

Dies sind die grundlegenden, daher etwas ausführlicher beschriebenen Ergebnisse der Bouchard'schen Forschungen, welche einer ganzen Schule zum Ausgangspunkt gedient haben. Sie lehrten eine grosse Zahl neuer, bisher fast gar nicht gewürdigter Eigenschaften des thierischen Harns kennen, als deren Summe die längst bekannte Giftigkeit jenes Excrets anzusehen ist. Freilich konnte einer wissenschaftlichen Kritik der nur durch das Thierexperiment gelieferte Nachweis nicht genügen, eine so drastische Sprache jenes auch reden mochte, und es erhob sich die Nothwendigkeit, die Existenz jener vermutheter Giftkörper durch chemische Darstellung zu erweisen, eine Nothwendigkeit, welcher sehr schwer Genüge zu leisten ist, und welcher die französische Schule bis heute gerecht zu werden bemüht ist. Obwohl Bouchard, wie ich betonte, den Alkaloidkörpern keine erheblichen Zugeständnisse machte, so hat sich doch das Interesse fast aller Harngiftforscher gerade auf den Versuch der Alkaloiddarstellung aus Urin concentrirt, und die Fragestellung war dergestalt verschoben, dass man an Giften nur die Alkaloide des normalen Harns sowie die für die einzelnen Krankheiten charakteristischen kennen zu lernen strebte, so fest war man von der Gewissheit überzeugt, durch Alkaloide die Harngiftigkeit in der Hauptsache erklären zu können. Und das ist immerhin verständlich, wenn man die Erfolge der Ptomainforschung in Rechnung trägt, welche zahllose basische Körper von thierischer Abkunft kennen gelehrt hatte. Von den älteren Untersuchungen über die Gifte der septischen Processe von Bergmann und Schmiedeberg, Zülzer und Sonnenschein, Rörsch und Fassbender u. a. ist hier nicht der Ort, zu reden. Sie haben meist nur geschichtliches Interesse. Erst im Beginn der 70er Jahre setzten die epochemachenden Arbeiten von Selmi und Gautier ein, die durch zwei Jahrzehnte von Forschern wie Guareschi und Mosso, Brouardel und Boutmy fortgesetzt und in Deutschland von Gelehrten wie Salkowski und Brieger (42) aufgenommen, die Lehre von den thierischen Alkaloiden

mit den heutigen Anschauungen fixirt haben. Vor allem besteht bekanntlich das Verdienst der letzteren Forscher in der analytischen Bestimmung jener Körper, welche vorher nur Nencki sowie Gautier und Étard vereinzelt geglückt war.

Brieger hat zahlreiche neue Alkaloide analysirt. Seine Untersuchungen, für welche er eigens ein neues Verfahren, Fällung mit alkoholischer Quecksilberchloridlösung u. s. w., ersann, stellten zahlreiche Reactionen der Alkaloidkörper fest. Der Autor durchforschte das Eiweissmaterial der verschiedensten Herkunft und in mannigfachsten Zersetzungsstadien, und es gelang dem Forscher so, eine erhebliche Zahl neuer basischer Körper und ferner im thierischen Organismus noch nie gefundener Substanzen zu ermitteln und zu analysiren, von denen ich nur das Neurin, Neuridin, Muscarin, Gadinin, die Aminbasen, unter ihnen Putrescin und Cadaverin (Tetra- und Pentamethylendiamin), ferner Cholin, Saprin Mydalein, Betain nenne, von denen freilich nur wenige toxische Eigenschaften besitzen (Neurin z. B.). Der einreissenden Verwirrung suchte der Forscher durch geeignete Nomenclatur zu begegnen, indem er im Gegensatz zu den Pflanzenalkaloiden den Selmi'schen Begriff „Ptomaine", der ursprünglich nur den Producten der Fäulnissbakterien (Saprophyten) galt, erweiterte und auf alle basischen Bakteriensecrete, auch diejenigen der pathogenen Mikroben, der Krankheitserreger, ausdehnte, während er die giftigen unter allen diesen Substanzen als „Toxine" zusammengefasst sehen wollte (Brieger, III. Bd., S. 14).

Im Gegensatze hierzu stehen die Bezeichnungen, welche Gautier (29) vorgeschlagen hat. Dieser Forscher ging weiter: er nennt die Gesammtheit der thierischen Gifte „Toxine" und zerlegt den Sammelbegriff in drei Unterabtheilungen. Er bezeichnet 1. als Ptomaine die chemisch definirten Alkaloidkörper, welche bakteriellen Ursprunges sind und stimmt soweit mit Brieger's Benennungen überein. 2. Als „Toxine in eigentlichem Sinne" definirt er die Gifte unter den Eiweisskörpern, unter den Fermenten (Diastasen), z. B. die Secrete specifischer thierischer Giftdrüsen, wie der Schlangen, oder ungenügend bekannte Substanzen, soweit sie den pathogenen Bakterien entstammen. Neu war der von Gautier eingeführte Begriff 3. der Leukomaine (λεύκωμα, Eiweiss), unter welchen er die den lebenden thierischen Geweben ohne Intervention der Bakterien entsprossenen Basen begreift. Heute hat sich wohl die Lehre von den Leukomainen überall, besonders unter den französischen Autoren, Eingang verschafft. Gautier definirt diese Körper durch ihre Genese „Les leucomaines sont définies par leur origine et non par une série de propriétés générales et spécifiques aptes à les faire aussitôt reconnaître et placer dans une même classe". Somit ist eine scharfe Trennung von den Ptomainen nicht möglich, denn man findet nach Gautier minimale Quantitäten von Ptomainen in den frischen Muskeln, und zahlreiche

Autoren gewannen sie aus dem normalen Harne; und ferner gehören Stoffe wie Leucin und Glycocoll ihrer Genese nach ebenso gut zu den Ptomainen wie zu den Leukomainen, und zahlreiche andere Stoffe wie Cholin, Betain, Trimethylamin, Buthylamin, Spermin in gleicher Weise. Physiologisch kann man diese Gruppe also nicht von den Ptomainen trennen; die Körper besitzen mässige Giftigkeit; die furchtbare und vernichtende toxische Kraft einiger Ptomaine und vieler Toxine wie der Schlangengifte geht ihnen zumeist ab. So gelten Gautier's „Leukomaine" als die physiologischen Alkaloide der Gewebe, gleichwie die Ptomaine die von den Mikroben producirten Basen sind.

Es würde zu weit führen, all die hypothetischen Vorgänge, welche nach des Autors Meinung der Genese der Leukomaine zu Grunde liegen, detaillirt darzustellen. Es genügt hier, auf das umfangreiche Gautier'sche Sammelwerk hinzuweisen, welches eine überaus umfassende Darstellung unseres gesammten Wissens auf dem weiten Gebiete der thierischen Alkaloidkörper giebt und insofern mit unserem Gegenstande in Verbindung steht, als der Autor zahlreiche Beziehungen zwischen den Ptomainen, Leukomainen und den von den französischen Autoren beschriebenen Giftkörpern des Harns erörtert, so gering auch die Wahrscheinlichkeit ist, dass ein Hauptantheil an der Harntoxicität Alkaloiden zukomme (s. unten).

Seine Untersuchungen, besonders die Lehre von den Leukomainen, beeinflussen also das Capitel Harngifte sehr stark und rechtfertigen daher mein Eingehen auf Gautier's Arbeiten. Man erhob übrigens seiner Zeit (Ed. Schär) (43) den Einwand, dass die Leukomaine möglicherweise von den Darmparasiten gebildete Ptomaine seien, welche, mit dem Blutstrome den Geweben zugeführt, daselbst deponirt und aufgefunden würden, dass also die Annahme der Production jener Körper im thierischen Zellgewebe selbst — und allein durch diese ihre Genese definirt Gautier ja seine Leukomaine — eine grosse Täuschung bezeichne; heute giebt man indessen der Gautier'schen Auffassung von der Genese jener Körper allgemein Recht. Der weitere Gang der Darstellung soll jetzt der sein, dass die auf analytischen Belegen beruhenden Giftfunde im normalen Harne, meist Alkaloidkörper betreffend, welche hauptsächlich von den französischen Autoren Pouchet, Gautier und Bouchard mitgetheilt worden sind, zunächst besprochen werden, dass alsdann die kritischen Nachprüfungen der Untersuchungen, soweit solche vorliegen, gewürdigt werden, die Einwände, welche gegen Bouchard überhaupt erhoben worden sind, und dass wir endlich zur Urämie zurückkehren.

Die älteren Mittheilungen über Ptomainfunde im Harn haben nur geringen Werth; der Nachweis war ja bloss ein reagentieller, die Alkaloidnatur durch die bekannten Fällungsmethoden bestimmender, kein analytischer.

Selmi hat 1880 im Harn bei progressiver Paralyse, Pneumonie, Ileotyphus und rheumatischem Tetanus Ptomaine festgestellt, denen er den Namen „Pathoamine“ gab, eine Bezeichnung, welche etymologisch zu den bösartigen Neubildungen der medicinischen Nomenclatur gehört. Bald darauf gab Bouchard (27) an, im Harne von Kranken (Pneumonie u. a.) Alkaloide gefunden zu haben, welche er anfangs im Urine Gesunder vermisste.

Die ersten Ptomainanalysen für den normalen Harn hat wohl Pouchet angestellt; 1883 stellte er die Gerbsäureverbindungen (Tannate) dar und zerlegte sie in Alkohol mittelst Bleioxydhydrat. Der Alkohol nahm nun einen schwer und einen leicht diffusiblen (dialysirenden) Theil auf, deren jeder eine von Pouchet analysirte Base enthielt. Die Reactionen ähnelten denen der Fäulnissalkaloide, physiologisch erwiesen sie sich als heftige Gifte. Die Angaben haben nur historisches Interesse, in Deutschland brachte man ihnen wenig Vertrauen in Bezug auf exacte Ausführung entgegen, und erst vor wenigen Jahren haben deutsche Forscher Nachprüfungen vorgenommen.

Im Jahre 1888 publicirte Thudichum (44) neue Studien über Alkaloidgewinnung aus normalem Harn durch Fällung mit concentrirter Phosphorwolfram- oder Posphormolybdänsäure. So gewann er zunächst durch Zusatz von Ferrisesquichlorid sein Urochrom, den normalen Farbstoff des Harns, dessen Reindarstellung genau beschrieben wird. Mittelst Aetherausziehen wurde darauf eine harzige Mischung von Omicholin und Omicholsäure dargestellt, während der in Aether unlösliche Theil von Th. aus Uropittin und Uromelanin zusammengesetzt gefunden wurde. Für diese 4 Alkaloidkörper giebt der Autor die analytisch ermittelte Zusammensetzung, sowie das reagentielle Verhalten, die Löslichkeit in den verschiedenen Substanzen u. dergl. an, soweit sie rein darstellbar waren.

Interessant aus physiologischen Gründen wäre die Genese des Urochrom, das sich nicht als ein Derivat des Blut- oder Zellenfarbstoffes erweist. Der Autor sagt hierüber: Weder das Urochrom noch eines seiner Zersetzungsproducte krystallisiren. Das Urochrom ist ein Alkaloid, dem man keinen besonderen Ursprung im menschlichen Haushalte zusprechen kann, vor Allem zeigen seine Zerlegungsproducte keine Beziehungen zu den Farbstoffkörpern des Blutes oder der Galle. Man könnte die Eigenschaften des Uromelanin mit denjenigen des seines Eisens beraubten Hämatin vergleichen, wenn die betreffenden Formeln sich von einander ableiten liessen. Noch weniger glücklich wäre die Ableitung des Urochrom von einem der Gallenfarbstoffe, Bilirubin, -verdin, -fuscin. Der Urochromrückstand, d. h. die Flüssigkeit, aus welcher durch Filtration das Eisensalz des Urochrom gewonnen ist, lässt noch weitere Alkaloide darstellen, vor Allem das Urotheobromin, ein Isomeres des Theo-

bromins. Das Kreatinin, welches gleichfalls hierher gehört, ist ja längst bekannt; neu sind 3 weitere Basen, welche Th. gefunden zu haben angiebt, Reducin, Parareducin und Aromin.

Es bleiben nun noch die wenigen Arbeiten der letzten Jahre zu besprechen, welche über Alkaloidgewinnung aus normalem Harn publicirt worden sind. Diese Untersuchungen bieten deshalb lebhaftes Interesse, weil sie die ersten Anfänge einer kritischen Nachprüfung der von den französischen Forschern gemachten Giftfunde darstellen.

Die Lehre Bouchard's von den Harngiften ist in Frankreich und Italien vorzugsweise nachgeprüft worden. Ich habe es vermieden, die Darstellung der Bouchard'schen Entdeckungen durch die Einwände und Correcturen der übrigen Forscher zu unterbrechen; denn einmal concentrirt sich das Interesse auf die Bouchard'schen Forschungen als die grundlegenden dieser ganzen Disciplin, und dann haben die Nachprüfungen infolge der schwer zu handhabenden Methode des physiologischen Experiments, infolge veränderter Voraussetzungen etc. häufig zu so widersprechenden Ergebnissen geführt, dass die Verquickung der vorliegenden Resultate zu einer zusammenhängenden Darstellung unausführbar erschien. Ebensowenig liess sich ein Gesichtspunkt auffinden, nach welchem die Giftkörper des Harns von mir hätten gruppirt werden können. Es lässt sich also kein besserer Weg finden, als jetzt kurz die Ergebnisse der Nachprüfungen zusammenzustellen. Die hierher gehörigen Arbeiten verfolgen theils den Zweck, die Frage nach den Giften und der Giftigkeit des normalen Harns zu discutiren, theils prüfen sie die Anwendbarkeit der Harninjectionen für klinische, besonders diagnostische Zwecke.

Unter den ersteren ist an erster Stelle die Abhandlung Stadthagen's (45) zu nennen. Dieser Autor urtheilt am radicalsten über Bouchard's organische Harngifte ab. Er verwirft die viel gebrauchte Extractionsmethode der Aetherausschüttelung. Deshalb wählte er das Verfahren Brieger's, die Fällung mit alkoholischer Quecksilberchloridlösung. Der mit diesem Reagens behandelte alkoholische Harnextract ergab aber hauptsächlich nur Kreatinin. Der Verdacht aber, dass es sich um ein Umbildungsproduct des Kreatinin, das giftige Guanidin, oder um eines der Gautier'schen Leukomaine, z. B. das giftige Xanthokreatinin, handeln könne, fand durchaus keine Bestätigung durch die Analysen. Die Chlorzinkfällung des aus dem Alkoholextracte des Harns hergestellten Aetherauszugs ergab lediglich Kreatininchlorzink, keines der vermutheten alkaloidischen Gifte. Auch die Fällung der Basen mit $HgCl_2$ bei Anwendung von 100 L. Harn liess nur Salmiak und Trimethylamin in geringer Menge wiederfinden, daneben Substanzen, die mit Alkaloidfällmitteln Niederschläge gaben, sich aber „physiologisch als indifferent“ erwiesen. Aehnliche Reactionen ergaben amorphe Substanzen des Filtrates des $HgCl_2$-Niederschlags, „die sich — gleich den vorher er-

wähnten — als ungiftig erwiesen". Obgleich es sich in diesen Substanzen wahrscheinlich um den Schwerpunkt der kritischen Nachprüfung handelt, so giebt doch Stadthagen nicht an, wodurch er, im Gegensatze zu den französischen Autoren, die Ungiftigkeit dieser Körper festgestellt hat. Von sonstigen basischen Substanzen freilich lagen somit nur Kreatinin, das NH_3 des Salmiaks und Trimethylamin vor, welche die gesuchten Principien aus zahlreichen Gründen nicht sein können.

Indem der Autor nun noch die Toxine ausschliessen zu können glaubt, verzeichnet er somit ein negatives Resultat. Er bestreitet die von Bouchard so lebhaft betonte Nothwendigkeit, zur Erklärung der complicirten Harnwirkung auf organische Gifte zurückzugreifen. Er möchte den organischen Körpern mit Voit nur die Fähigkeit zusprechen, durch ihre Retention das Blut zu verunreinigen und die Gewebe zu ersticken, wie die Asche das Feuer. Dagegen sieht St. in den Kalisalzen das hauptsächlichste toxische Princip des Harns, und er erklärt die Differenzen zwischen Kalisalz- und Harnvergiftung durch die bunte Zusammensetzung des Urins, und die Ungiftigkeit des Harns Urämischer durch „Retention der Kalisalze"; über letzteren Punkt fehlen überhaupt Untersuchungen. Man wird von der Arbeit Stadthagen's, so exact seine Untersuchungen ausgeführt sein mögen, nicht sagen können, dass sie die Schlüsse Bouchard's, welche zur Annahme eines organischen Harngifts drängen, weil der von Mineralstoffen befreite Harn noch erheblich giftig ist, überzeugend widerlegt habe; Stadthagen hat nur die uns bekannten Gifte, vor Allem die Alkaloide, von der Concurrenz der Harngifte ausgeschlossen, indem er die vermutheten giftigen nicht fand, und die gefundenen für ungiftig erklärte. Er harmonirt ja darin mit Bouchard, der auch die geringe Betheiligung der Alkaloide an der Harngiftigkeit aus dem physikalisch-chemischen Verhalten der betreffenden Harnportionen, welche organische Gifte enthalten sollen, gefolgert hat. Was aber die Toxine betrifft, so sind unsere Kenntnisse über ihre mögliche Bildung im Körper viel zu unsicher, als dass wir über ihre Ausscheidung im Harn bestimmte Daten bringen könnten. Bouchard hat auch deswegen nähere Angaben vermieden; es wären ja nur leere Speculationen gewesen. Es ist doch denkbar, dass unter den unbekannten Stoffen minimale Mengen von intensiv wirkenden Toxinen, welche sich dem chemischen Nachweis entziehen, im Harne zur Ausscheidung gelangen, welchen Wirkungen wie Production der Myose oder der Hypothermie zuzuschreiben sind, wenn auch Stadthagen hinsichtlich der uns bekannten Gifte negative Resultate verzeichnet hat. Er hat also das organische Harngift nicht eruirt, doch nicht den überzeugenden Nachweis von seiner Nichtexistenz erbracht.

Andere Forscher wieder sehen von Harninjectionen überhaupt andere Symptome als Bouchard angiebt.

Fleischer (46) constatirte nur „unstillbares, der Beschreibung spottendes Erbrechen“ als einziges Symptom. Allein durch seine intraperitonealen Injectionen reizte er vielleicht das Bauchfell, sodann ist Erbrechen ein sehr häufiges Symptom der Harnvergiftung; Convulsionen aber erzeugt normaler „Tagharn“ nach B. ja überhaupt nicht.

Die von deutschen Forschern ausgeführten Nachprüfungeu haben für uns, wie bemerkt, das grösste Interesse; denn die deutsche Schule steht der von Frankreich ausgegangenen Lehre vom Harngift noch jetzt skeptisch gegenüber, und die oben genannten Angaben waren nicht geeignet, deutscherseits den Bouchard'schen Publicationen Anhänger zu werben. Am wenigsten aber ist der praktische Nutzen der neuen Anschauung, den die Franzosen proclamirten, in Deutschland zugegeben worden. In französischen Hospitälern scheint es, nach zahlreichen Schriften zu urtheilen, vielfach gang und gäbe, neben der Untersuchung auf Eiweiss und Zucker den Urin der Kranken auf seine Toxicität zu prüfen, und auch in Italien hat sich die Methode Bouchard's vielfach das klinische Bürgerrecht erworben.

Mariano Semmola (47) möchte die Feststellung der Harngiftigkeit nicht allein zu diagnostischen, sondern sogar zu prognostischen Zwecken angewandt wissen. Er beschreibt als Typen zwei Fälle, in deren einem nur jene Feststellung vor der Annahme anatomischer Veränderungen, nämlich vor der falschen Diagnose Meningitis warnte und das Symptomenbild als toxisches erkennen liess, weil der injicirte Harn beim Thier gleichfalls Vergiftung producirte, während im anderen Falle, einer septischen Infection, sich die Prognose günstig stellen liess, da die Toxicität des Harns nachzulassen begann. Freilich sei hierzu Schulung im „toxischen Nosographismus“, d. h. im Auffassen der beim Thier erzeugten Symptome nöthig. Das aber wird bis jetzt in der deutschen Klinik nicht gelernt, und es gehört Uebung dazu, erfolgreiche Harninjectionen zu machen. So kommt es, dass die Anwendung jener Methoden eine örtlich beschränkte geblieben ist, und dass es meist Landsleute Bouchard's sind, welche seine Studien aufgenommen haben.

Villiers (48) konnte reagentiell im normalen Harn keine Alkaloide feststellen, wohl aber bei leichten pathologischen Zuständen („Malaise“). Er operirte übrigens mit zu geringen Untersuchungsmengen ($1^1/_2$ Liter).

Lépine und Aubert (49) veranschlagen nach ihren Experimenten die Toxicität des Harns nur um 15 pCt. höher als die einer äquivalenten Kalilösung, geben aber für alle Fieberzustände ein erheblicheres Plus an toxischer Energie (um 45 pCt.) für den Harn gegenüber dem blossen Kali zu. Die Zahl ihrer Versuche ist zu gering.

Umfassender sind die Untersuchungen von Mairet und Bose (50 bis 52) über das toxische Princip selbst. Ihre Resultate stimmen mit denjenigen B.'s vielfach gar nicht überein, wenn sie dies auch behaupten.

Sie injicirten zunächst viel langsamer, nur wenige Cubikcentimeter in 5 Minuten. Sie finden daher die Toxicität erheblich geringer, für den Hund zu 100, für das Kaninchen zu 70 ccm pro Kilo. Hier werden aber leicht andere Einflüsse, wie Ueberdruck mit im Spiele sein, allerdings sollte Brunnenwasser erst zu 158 ccm pro Kilo tödtlich wirken. Entfärbter Harn aber ist weniger giftig als normaler und nur wenig giftiger als Wasser (120 ccm dosis tox.)

Was die Symptome betrifft, so führen sie das Erbrechen auf die Natronsalze und den Harnstoff, die Pulsbeschleunigung ebenfalls auf die Natronsalze zurück, räumen aber den Kalisalzen einen Hauptantheil an der Toxicität ein. Die Autoren prüften vor allem die Wirkung der Farbstoffe, die sie durch Bleisubacetat fällen und mit Aether und Essigsäure reinigen. Die Symptome ähnelten so ausgesprochen denjenigen der Gesammtharnvergiftung, dass die Autoren die Farbstoffe als das wichtigste toxische Agens des Harns ansprechen, welches in der Giftigkeit durch die Kalisalze, in den Effecten, dem Erbrechen und den Störungen der Athmungs- und Herzthätigkeit von den Natronsalzen unterstützt werde.

Was die Ptomainfunde im normalen Harn betrifft, so haben manche Autoren, wie Oechsner de Coninck (cit. nach Mairet und Bosc), Ptomaine nicht gefunden und Guareschi und Mosso, sowie Coppola (53) darauf aufmerksam gemacht, dass sich alkaloidartige Körper von Muscarin- oder Neurinartiger Wirkung in sauren Flüssigkeiten unter dem Einfluss der üblichen organischen Extractionsmittel bilden können, was Lépine und Aubert bestätigen. Ich nenne hier noch die Arbeit von S. Fubini und P. Modinos, welche die Toxicität des Harns bestätigten, und die Publicationen von Lapicque (54) und Marette (55), welche die Abhängigkeit der Urotoxicität von der Qualität der Nahrung, sowie der Darmfäulniss, messbar durch die Ausscheidung der Aetherschwefelsäuren, beobachteten. Muskelüberanstrengung soll die Toxicität steigern, Milch- und Reisdiät sie vermindern. Die Zahl ihrer Versuche ist unzureichend. Von den übrigen Arbeiten, welche sich mit den normalen Harngiften Bouchard's beschäftigt haben, citire ich zwei Mittheilungen Roger's (56, 57). In der einen weist er darauf hin, dass die Temperaturherabsetzung nach Harninjection sehr bald einer starken Steigerung der Wärmebildung Platz macht (1—2° in 8 Stunden), dass Nachtharn relativ stärker thermogen als Tagharn, und dass Fieberharn thermogen sei, ohne vorher Hypothermie zu erzeugen. (Im Gegensatze hierzu stehen die Angaben von Charrin und Carnot (58), welche nur „Hypothermie" wahrnahmen.) In der zweiten referirt der Autor über die Anwendung eines neuen Verfahrens zur Trennung der Harntoxine, der Dialyse. Zu gegenseitiger Controle übte R. einmal die Injection des normalen Harns, sodann des der Dialyse unterworfenen Urins,

und schliesslich der Mischung der durch die Dialysenmembran getrennt gewesenen Flüssigkeiten. Es zeigte sich, dass schon in geringer Dose (10—30 ccm) die nicht dialysirenden Stoffe weit toxischer einwirken, als normaler Harn, dass sie vor Allem eine heftige, Temperatur-herabsetzende Wirkung ausüben, dass die dialysirenden Stoffe (Salze, Harnstoff, Farbstoffe) in dieser Dose ungiftig sind, wenn man von der thermogenen Wirkung der Injectionsflüssigkeit absieht, dass die Mischung beider Flüssigkeiten wieder ungiftig wird, dass somit die Dialyse antagonistische Gifte trennt.

Ich habe mehrfach hervorgehoben, dass die Darmfermentationen nach Bouchard unter den Giftquellen des Körpers eine wichtige Rolle spielen. Man misst die Schwankungen der Darmfäulniss durch einen bestimmten Factor, die Ausscheidungsgrösse der aromatischen Körper im Harn.

Ihre Menge ist übrigens recht gering, aber als von der Intensität der Darmfäulniss abhängig zu betrachten, weil die Aetherschwefelsäuren in der Diarrhoe vermehrt und beim hungernden Hunde bei Calomeleingabe bis auf 0 reducirt werden. Diagnostisch verwerthet wird diese Feststellung durch die Indicanreaction, welche in die klinische Harnchemie Eingang gefunden hat. Die Menge der gepaarten Schwefelsäuren beträgt im Menschenharn etwa $^1/_{10}$ der Menge der ungepaarten, zweibasischen Schwefelsäure. Da diese Körper — deren Kenntniss ziemlich neuen Datums ist —, weil sie in geringer Menge auftreten, und toxische Eigenschaften nicht verrathen, einen Platz unter den Harngiften nicht erhalten haben, so streifte ich sie nur. —

Ich habe aber noch der eigenthümlichen Gruppe der Xanthinkörper zu gedenken, unter welchen sich in der That heftige Gifte befinden wie das Paraxanthin und das etwas schwächer wirkende Heteroxanthin. Man verdankt ihre Kenntniss den mühevollen Untersuchungen von Salomon (59), welcher 1884 aus grossen Mengen Harn (500 Liter) das Paraxanthin darstellte, von dessen Eigenschaften uns hauptsächlich seine an Fröschen und Mäusen erprobte Giftwirkung interessirt, und neuerdings mit Krüger (60) aus colossalen Harnquantitäten (10000 Liter) eine ähnliche Base, das Heteroxanthin, ein Monomethylxanthin, gewann, welches in geringerem Grade toxisch wirkt, aber ebenfalls durch Respirationslähmung und unter Muskelerschlaffung und Krämpfen zu vergiften vermag. Angesichts der minimalen Quantitäten der Ausscheidung ist das praktische Interesse derselben vorläufig gering, ich übergehe daher die Frage ihrer Genese. Unter den „Harngiften“ hat man ihnen bisher wohl keinen Platz gegeben.

Ich glaube, alles wesentliche Material, welches sich auf die kritische und experimentielle Nachprüfung der Untersuchungen über das Gift des

normalen menschlichen Harns bezieht, zusammengetragen zu haben. Man hat aber auch den Harn der Thiere auf seine Toxicität geprüft [Charrin und Roger (61) (62)]; es ist sehr bemerkenswerth, dass die Giftausscheidung der Thiere eine ganz erheblich grössere ist. Die Zahlen, welche die urotoxischen Coefficienten des Hundes und des Kaninchens z. B. angeben, sind von einer ganz anderen Ordnung als beim Menschen, für den Hund 3,317 (Mensch 0,460), das Kaninchen sogar 4,184; es ist leicht, in der grossen Kalizufuhr mit der Nahrung zum Theil die Ursache hierfür zu erblicken, und die Harnanalysen scheinen dieser Annahme günstig zu sein; solcher Harn ist auch Convulsionen erregend, und für Kaninchenharn sollen 85 pCt. der Giftigkeit auf die Kaliwirkung entfallen. Von hohem therapeutischen Interesse ist die von den Autoren constatirte Thatsache, dass das Milchregime den urotoxischen Coefficienten des Hundes auf $^1/_2$—$^1/_3$ reducirte.

Man hat sich mit diesen Feststellungen nicht begnügt, sondern hat sich der mühevollen und eigentlich ganz unlohnenden Arbeit unterzogen, die Urotoxie für den Harn der verschiedenen Thiere zu bestimmen [Guinard (63)].

Da der betreffende Experimentator ungleich langsamer die Injectionen ausführte, so erhielt er bei weitem andere und zwar viel höhere Werthe für die Urotoxie, als die früheren. Auffallenderweise zeigte sich auch Hundeharn weniger toxisch als Menschenurin.

Ich nenne jetzt die Thiergattungen in der Reihenfolge, welche die urotoxischen Coefficienten nach Guinard einhalten: Hund, Mensch, Schwein, Ochse, Meerschweinchen, Schaf, Ziege, Esel, Pferd, Kaninchen, Katze. Man sieht, der Harn der Herbivoren ist am giftigsten, derjenige der Omnivoren zeigt mittlere Toxicität, und Urin von Carnivoren erweist sich von relativ geringer toxischer Kraft. Man wird solchen Versuchen, die auch auf den Löwen und Tiger ausgedehnt wurden, kaum praktischen Werth zuerkennen. Sie tragen aber zur Beurtheilung der experimentellen Urämie der Thiere bei. Ein Kaninchen geht nach Ureterenligatur weit früher zu Grunde, als ein Hund, lebt aber vielleicht in Folge Mangel an Nahrungsaufnahme meist länger (24 Stunden), als die Theorie es für den Eintritt der Vergiftung durch Harnretention erfordert (5 Stunden). Für die Urämie des Hundes möchte v. Limbeck an Kalivergiftung denken; dann bietet aber die Erklärung der Thatsache Schwierigkeit, die Rosenstein (64) betont, dass in der Urämie des Kaninchens fast nie, beim Hunde äusserst selten die für die menschliche Eclampsie so typischen Convulsionen zum Symptomenbilde gehören. Das also harrt der Aufklärung.

Die Pathogenese der Urämie nach Bouchard.

Die Frage, ob sich das klinische Bild der Urämie mit der Symptomengruppe der artificiellen Harnvergiftung decke, liegt logischer Weise hier am nächsten und ist von Bouchard, der wohl die grösste Erfahrung in der Production des letzteren Phänomens besass, bejaht worden. Convulsionen und Coma gelten schon von Anbeginn als sehr constante Charakteristica des urämischen Anfalles beim Menschen. Auch die Myose soll zu den gewöhnlichen Befunden bei urämischen Kranken gehören, so zwar, dass in der Cholera die Pupille mit dem Beginn des Stadiums sich verengt, in welchem zur specifischen bakteriellen Intoxication die urämische sich hinzufügt. Salivation hat Robin in der Urämie beobachtet, und Temperaturerniedrigung ist fast constant festzustellen, obwohl auch, vielleicht durch überaus intensive Krämpfe, die Wärmebildung mitunter gesteigert wird (vgl. E. Wagner's Darstellung). Bouchard nun sucht seine Giftfunde für die Erklärung des urämischen Symptomencomplexes in seiner Gesammtheit und für die einzelnen Aeusserungsformen der variabeln Erkrankung zu verwerthen. Dabei studirt er ganz allgemein die Bedingungen, welche zur Realisirung der continuirlich drohenden Vergiftung führen, er betrachtet die Albuminurie, die Entstehung des Hydrops in seinen Beziehungen zur Herzthätigkeit, und die sogenannten Zwischenfälle, welche das Leben des Brightikers bedrohen, die Blutungen, die Magen-Darmaffectionen, die Hirnhämorrhagie, welche von den Symptomen der Intoxication scharf zu trennen seien. Von Interesse ist es, dass B. auch die Amaurose zu den Erscheinungen der vorurämischen Periode rechnet, ebenso wie die Retinitis, die Pleuritis und andere serösen Entzündungen; es wäre sehr gesucht, eine so streng zu localisirende Affection wie die Ursache der Sehstörung durch Giftwirkungen erklären zu wollen, und auch Senator (65) schlägt für dieses Phänomen eine wahrscheinlichere Erklärung (locales Oedem) vor, als die allgemeine Giftwirkung auf das Gehirn. Indem B. dann zur Kritik der urämischen Erscheinungen selbst übergeht, hebt er die Buntheit im klinischen Bilde hervor und sucht diesen Wechsel in den Combinationen gerade durch die Verwerthung seiner disponibeln 7 Gifte plausibel zu machen; das bezeichnet im Sinne Rosenstein's einen Fortschritt gegenüber der einseitigen Auffassung, welche Feltz und Ritter in Concurrenz mit Wilson, Frerichs u. A. vom Wesen der Urämie zu verbreiten strebten. Als Vergiftungerscheinungen sind zu deuten: der Kopfschmerz, die Dyspnoe (mit Cheyne-Stokes'schem Typus), das Erbrechen, die Diarrhoe, Convulsionen, Coma, die Störungen der Wärmebildung, die „Hypothermie“ und „Hyperthermie“.

„Les troubles nerveux peuvent être isolés ou associés, et déjà, à ce point de vue comme à celui de la coexistence de symptômes étrangers, de la présence ou de l'absence d'hypothermie, les cas d'urémie observés

en clinique se montrent si différents les uns des autres, que mous devons penser à l'existence de conditions pathogéniques diverses et mixtes."

Ist dieser Passus schon charakteristisch für die durchaus moderne Anschauung B.'s, welche den Erfahrungen der Klinik wie kaum eine andere Rechnung trägt, so wird der folgende Satz noch mehr den Beifall derer finden, welche wie jetzt Rosenstein und Senator und schon früher Rommelaire, Voit, Bartels, sei es in einer Verschmelzung der ältereren Theorien mit ihrer nur auf bestimmte Gruppen von Fällen beschränkten Giltigkeit, oder in einer Heranziehung vieler Excretstoffe des Harns zur Formulirung einer Theorie den einzig zulässigen Weg zur rechten Erkenntniss der dunklen Krankheit erblicken. In diesem Satz giebt Bouchard seiner Ueberzeugung von der Multiplicität der Ursachen der urämischen Erkrankung Ausdruck.

Es giebt in der That Fälle, in welchen der Gedanke von der „hydrämischen Plethora" Traube's sich energisch aufdrängt, wenn bei unveränderter Excretstoffmenge die Flüssigkeit retinirt wird und alle Zeichen der Wasserretention im Organismus manifest werden. Für derartige Fälle ist es zum mindesten sehr einladend, an mechanische Momente zu denken, an Circulationsstörungen im Hirn, an Anämie, wenn auch Traube's (10) Theorie vom Hirnödem von so zahlreichen trügerischen Voraussetzungen ausgeht, dass sie mit Recht in dieser Form keinen Anklang mehr findet. Es wäre dann aber unlogisch, solche Fälle als „Urämie" zu bezeichnen, und inconsequent, sie neben den Vergiftungserscheinungen, in denen man heut das Wesen des urämischen Phänomens erblickt, rangiren zu lassen. Den stringenten Beweis giebt Bouchard von seinem Standpunkt aus durch die Beobachtung, dass nicht nur die Menge und das specifische Gewicht des Harns Urämischer erheblich vermindert sei, wofern nicht überhaupt complete Anurie herrscht, sondern dass auch die Toxicität dieses Harnes ganz auffallend herabgesetzt werde, bis auf $^1/_3$ ihrer normalen Grösse, ja selbst bis zur Ungiftigkeit (1), dass also in der That eine Retention von Giften im Körper stattfinde. Das Sinken der Harngiftigkeit in der Urämie und puerperalen Eclampsie ist auch von anderen Untersuchern bestätigt worden, vor Allem von Rummo und Chambrelent (66), welchen auch der Nachweis einer Hypertoxicität des mütterlichen und sogar des fötalen Blutes für die Eclampsie gelang, ein Nachweis, welcher den Commentar zum Sinken der Harngiftausscheidung bildet, und von jenen Autoren ebenso wie von Teissier und Roque (67) als Hilfsmittel der Prognostik empfohlen wurde. Das giftige Agens hat man sich nach Bouchard also multipel zu denken, die Klinik gestattet eben nicht, allein durch den Harnstoff oder die Ammoniaksalze die Gesammtheit der urämischen Erscheinungen und ihren Wechsel zu erklären, selbst wenn man ein gelegentliches Eindringen von Ammoniak

in die Blutbahn (vgl. Spiegelberg) zugeben möchte, was vielleicht für manche Fälle von Eclampsie nicht so sehr verkehrt wäre: die exclusiven Theorieen haben eben nicht Stand gehalten. Auch die Theorie von Feltz und Ritter nicht, denn die Anschuldigung der Kalisalze erwies sich als Uebertreibung und ihre „experimentelle Urämie“ als verkannte Kalivergiftung.

Bouchard dagegen hat die Giftwirkung des Harns feiner als jene zerlegt und jedem der 7 Gifte, welche er physiologisch geprüft hat, seinen Bruchtheil Toxicität vindicirt. Er glaubte, zu diesem Verfahren berechtigt zu sein durch das graduelle Sinken der Giftigkeit mit dem jedesmaligen Entfernen eines der Gifte durch die oben beschriebenen Processe (Decoloration, Extraction etc.). Dann repräsentirt der Harnstoff, indem er dazu beiträgt, das Blut zu verunreinigen und die Gewebsernährung zu beeinträchtigen, $^1/_8$—$^1/_7$ der Totalgiftigkeit, und die Spuren von NH_3-Salzen, welche ihm beigemengt sind, finden dabei mit ihren Platz. Die organischen Giftkörper, welche durch Entfärbung des Harns aus ihm entfernt werden können, die also selbst Farbstoffe sind oder mit diesen von der Kohle fixirt werden, würden $^2/_5$ der Gesammttoxicität darstellen, und die Summe der organischen Bestandtheile umfasst nach B. $^1/_3$ derselben; das verbleibende $^1/_3$ gebührt den anorganischen Salzen des Harns. Bouchard taxirt die relative Toxicität der Kalisalze, des KCl, des giftigsten, sowie des Phosphats, Sulphats und Phenolsulphats ungefähr ebenso hoch, wie Feltz und Ritter. Im Gegensatze zu den Angaben dieser Autoren steht aber die seinige, dass er von der anorganischen Salzmasse von 50 ccm Harn, der durchschnittlichen Urotoxie, zuweilen keinen Zufall und erst vom Salzgehalt der doppelten Quantität tödtliche Wirkung beobachtet hätte. Das fällt recht auf, weil man aus den Arbeiten der ersteren Forscher den Eindruck empfängt, als halte sich die tägliche Ausscheidungsgrösse der Kalisalze ziemlich nahe an der unteren Grenze der für den Menschen toxischen Dosis.

Ein normaler entfärbter Harn, der noch fast die Gesammtheit des Kali enthält — (es fehlt nur $^1/_{16}$ desselben) tödtet erst, wenn man die Dose um die Hälfte vermehrt, und zwar, ohne Convulsionen zu erregen, d. h. indem die Wirkung des Kali maskirt bleibt, was auf antagonistische Thätigkeit des intensiven narcotischen Giftes zu beziehen ist. Freilich kann einer dieser Antagonisten durch excessive Vermehrung des andern übercompensirt werden, so zwar, dass die Vermehrung des Kali, oder des die Convulsionen erregenden organischen Agens dem Harn in seiner Gesammtheit diese ungewohnte Fähigkeit überträgt. Das gilt vom Harne des Fieberkranken, in dessen Körper ein lebhafter Zellzerfall mit Freiwerden der Kalisalze Platz greift. Indem sich nun der gesteigerte Zerfall der morphotischen Elemente des fiebernden Körpers durch diese relative Kalivermehrung im Harne manifestirt, indem aber gleichzeitig die

tägliche Harnmenge im Fieber sinkt, sodass die absolute Kaliquantität, welche excernirt wird, nicht steigt, documentirt sich so die Retention von Kalisalzen im Organismus. Man begreift wohl, dass, wie B. berechnet, der Antheil der Kalisalze an der Totalgiftigkeit auf $^2/_3$ steigt und jetzt nicht mehr von dem narcotischen Gifte neutralisirt werden kann. So wird es verständlich, wie in vielen Fällen von Urämie die Convulsionen das Bild der Krankheit beherrschen; ich denke an die acuten fieberhaften Infectionen, welche zur Nierenentzündung disponiren. Es ist aber nie die Kaliwirkung allein, welche Urämie vortäuscht, denn die Myose, die Temperatursenkung ist hierdurch gar nicht zu erklären, ebenso wenig, wie die Narcose, wenn sie den eclamptischen Insulten voraufgeht. Ich gebe endlich noch den Bouchard'schen Calcül wieder, welcher den urotoxischen Coefficienten der Giftwirkungen in die Componenten zu zerlegen sucht, was selbstredend nur ganz approximativ geschehen kann.

Diesen Coefficienten gleich 464 g gesetzt, so entfallen auf:

Kali . . .	217 „	Sa. der Mineralstoffe = 264
Natron . .	30 „	
Calcium . .	10 „	
Magnesia .	7 „	
Harnstoff .	63 „	

Der Rest von 134 ist durch die übrigen Factoren zu erklären. Nun fixirt die Kohle den dritten Theil der Gifte, für unsern Fall berechnet also ein Quantum, welches 154 g zu vergiften vermag, dabei ist aber die Wirkung von $^1/_{16}$ des Kali, d. h. nicht ganz 14, somit bleiben im Experiment 140 g, welche auf die Toxicität der organischen, von der Kohle festgehaltenen Gifte entfallen, was recht gut mit den restirenden 134 g der Berechnung übereinstimmt, wenn man die Grösse der Fehlerquellen erwägt. Was nun freilich diese nur durch ihre physiologische Wirkung sich verrathenden organischen Gifte, die somit 30 pCt. ausmachen, bedeuten, dass weiss kein Mensch. Mit Recht empfiehlt der französische Forscher sie der Aufmerksamkeit der physiologischen Chemiker.

Auch Bouchard knüpft eine Reihe therapeutischer Indicationen an seine wissenschaftlichen Ergebnisse und giebt der praktischen Medicin eine Anzahl Winke an die Hand. Es bietet Interesse, die von den Vertretern der einzelnen Theorien vorgeschlagenen therapeutischen Maassnahmen mit einander zu vergleichen; hieraus erhellt die eminente praktische Wichtigkeit, welche die wissenschaftliche Aufklärung der Pathogenese der Urämie darbietet. Wenn Frerichs vor denjenigen Momenten die Brightiker zu schützen räth, von denen er die Bildung seines Fermentes erwartet, und Schottin (l. c.) als Prophylaxe gymnastische Uebungen den Brightikern empfiehlt, um durch bessere Oxydation der Extractivstoffe deren Accumulation vorzubeugen, wenn der Anhänger

Traube's Bettruhe für das erste Erforderniss halten muss, aus Furcht, die Hypertrophie des Herzens könne zu Hirnödem führen, wenn Feltz und Ritter vor kalihaltiger Nahrung warnen, und die Ankläger der Extractivstoffe vor Fleischgenuss, und wenn auf Grund der modernen Vorstellungen der Aderlass wieder zu Ansehen gebracht wird, so ergiebt sich aus diesem einen Beispiel im Hinblick auf dieses Chaos von verschiedenen Verordnungen am besten die segensreiche Wirkung, welche die Aufklärung der Pathogenese der Krankheiten für den Ausbau einer auf wissenschaftlichen Erfahrungen und Gesichtspunkten basirten zielbewussten Therapie mitbringt. Es ist für die alten Therapeutiker eine Genugthuung, dass der Aderlass wieder zu Ehren kommt. Und seine Wiedereinführung ist ein Act der Consequenz. Wenn man, wie B., die Unmöglichkeit, durch vicariirende Secretion die Niere zu ersetzen, zahlenmässig nachweist, dann rechtfertigt sich der Vorschlag, durch Blutentziehung das Uebermaass des Giftgehaltes dem Körper entziehen zu wollen.

Freilich sind die Indicationen nur auf gewisse Fälle beschränkt, besonders acute Nephritiden mit Urämie, vollblütige Personen, vor Allem die puerperale Eklampsie, wo der Aderlass zuweilen lebensrettend wirken soll, ebenso wie die künstliche Production der protrahirten Narkose für die convulsiven Formen. Ebenso ist die Empfehlung comprimirter Luft mit ihrer vermehrten O-Zufuhr, welche die herabgesetzte Oxydation im Blute beleben soll, wenigsens logisch, und für die Verminderung der Gallengiftproduction soll die Darreichung von entfärbender Kohle sorgen, ein Vorschlag, der in Deutschland keine Befolgung mehr findet. Und nun handelt es sich noch darum, die letzte Giftquelle, die der Nahrung versiegen zu machen. Man wird also das Fleisch aus mehreren Gesichtspunkten (Extractivstoffe, Kalisalze, Darmfäulniss) fortlassen, vor Allem aber die Bouillon verbieten. Ein ideales, schon längst von der Empirie erprobtes Nahrungsmittel giebt es, das für die Nephritis stets gerühmt wurde, und für dessen günstige Wirkung Bouchard die Erklärung giebt, die Milch. Sie ist arm an Salzen und Extractivstoffen, leicht verdaulich, bildet nur geringe Fäcalmassen und leistet der Putrefaction im Darm erheblich viel weniger Vorschub, als die übrigen Eiweisskörper. Die Franzosen fanden, dass in der Milchdiät die Harngiftigkeit sinkt, und man bestätigt neuerdings, dass die Darmfäulniss meist gleichfalls erheblich abnimmt [Eisenstadt (84)].

Diesen Standpunkt theilen übrigens die andern mordernen Forscher. Grosses Gewicht legt Landois auf die Fernhaltung psychischer Schädlichkeiten für die Prophylaxe der Urämie und besonders der Eclampsie; denn es erweist sich als ganz sicher, dass ein reizbares und ein gereiztes Nervensystem weit eher zum Ausbruch der Insulte disponirt, als ein geschontes, torpides. Hierfür spricht das von Strümpell nachgewiesene Seltenerwerden der Urämie im höheren Lebensalter.

Ueberhaupt kommt man ohne den Begriff der „Disposition“ bei der Erklärung vieler Momente, insbesondere der individuell verschiedenen zeitlichen Schwankungen zwischen dem Beginn einer Anurie und dem Ausbruch der Reizerscheinungen nicht aus. Senator weist auf letzteren Punkt hin (l. c. S. 82). Darin sind die Kliniker einig, dass die Giftzufuhr durch die Nahrung abzuschneiden sei, jedoch über die Wahl der Nahrungsmittel herrscht nicht völlige Uebereinstimmung. „Als Nahrung sollen Substanzen verabreicht werden, welche möglichst wenig Salze enthalten und wenig Extractivstoffe bilden, sagt Landois. Daher verwift er die Fleischkost völlig, ebenso wie Senator. Während der letztere Forscher aber gleich Bouchard besonderen Nachdruck auf den Nutzen der Milch und noch besser der harntreibenden Buttermilch legt, Nahrungsmittel, welche sehr arm an Extractivstoffen sind (Berliner klin. Wochenschrift, 1882, No. 42), räth Landois, Eier und Milch mit Vorsicht zu reichen und empfiehlt eine Kohlehydratkost.

Was Bouchard's neue Theorie selbst betrifft, so ist auch sie Gegenstand lebhafter Angriffe gewesen. Freilich kann man durch seine nach den Anforderungen der exacten Chemie zu ungenau definirten Gifte die Pathogenese der Krankheit so wenig als erklärt betrachten, wie man etwa, um drastisch zu exemplificiren, eine Unthat als aufgeklärt bezeichnen würde, wenn man den muthmasslichen Thätern auf der Spur ist. Die gegen die Gifte selbst erhobenen Einwände besprachen wir schon. Eine Kritk der Theorie haben Lecorché und Talamon (S. 580) aus der Literatur zusammengestellt. Es ist nach ihnen unmöglich, die nicht unerhebliche Zahl von Fällen mit completer Anurie (Nierensteine etc.) zu erklären, wenn man dem thierischen Harn von 52 Stunden im Durchschnitt die Fähigkeit, den Inhaber zu vergiften, zutraute. Mögen auch unter den älteren, von Treitz (68) gesammelten Berichten über vieltägige Anurie fehlerhafte Angaben sich befinden, so soll doch 5—6tägige Harnsupression ohne Ausbruch von Urämie nichts so seltenes sein.

Dieser Hinweis bestärkt den Leser in dem Gedanken, dass die Harngiftigkeit wohl durch B. zu hoch normirt wird, ebenso wie die schon genannten Einwände der Experimentatoren, welche sie geringer veranschlagen (Mairet und Bosc, Fleischer u. A.), wenn auch die Ursache der Differenzen, die Fehlerquelle nicht klar ist. Dass aber der urämische Harn weniger schädlich sein kann, als das destillirte Wasser, kann man sich, entgegen Lecorché und Talamon sehr gut vorstellen, weil ja letzteres physikalisch einwirkt, der Harn aber, der durch Retention seiner festen Bestandtheile derselben grossentheils beraubt ist, chemisch dem unschädlichen, gewöhnlichen Wasser ähnlicher ist, als dem destillirten. Lässt somit B.'s Theorie Einwände zu, vor Allem den, dass von seinen 7 Giften nur 2 näher definirt werden, so darf doch nicht verkannt

werden, dass sie der modernen Anschauungsweise Rechnung trägt; denn auch B. fasst die Urämie als eine Autointoxication und zwar eine solche durch multiple Gifte auf. So hält man denn heute in Uebereinstimmung mit älteren Autoren wie Rommelare, Voit und Bartels die Urämie allgemein für eine Selbstvergiftung, welche durch Retention aller oder wenigstens mehrerer Harnbestandtheile hervorgerufen wird! Nun kennen wir freilich nur die Endproducte des Stoffwechsels, die grosse Lücke in unserem Wissen zwischen Eiweiss und den Endproducten (Harnstoff, Harnsäure etc.) ist unausgefüllt, es ist möglich, dass im Organismus bei der Retention der Endproducte die Umsetzung eventueller giftiger Intermediärstoffe in die unschädlicheren Excretstoffe unterbleibt. Ein Analogon ist die Ausscheidung des ziemlich harmlosen Acetons im Diabetes, das wahrscheinlich giftigeren Stoffwechselproducten seine Entstehung verdankt.

So bringt also Bouchard's Theorie von der multiplen Harngift-Intoxication viel des Neuen und Interessanten, und wer sich in seine geistvollen Schriften vertieft, wird mit Spannung dem weiteren Ausbau der eben erörterten Lehre entgegensehen, zumal gesagt werden muss, dass bei der Mangelhaftigkeit der zu Gebote stehenden Untersuchungsmethoden etwas Ganzes, Abgeschlossenes noch nicht vorliegt.

Solange ein endgiltiges allgemein anerkanntes Resultat von den Forschungen über die Pathogenese der Urämie nicht gezeitigt worden ist, wird der Klinik die Pflicht auferlegt, jeden sich darbietenden Fingerzeig zu beobachten.

Es ist auch hier eine mehr gelegentliche Entdeckung, an welche die Forschung anzuknüpfen hat. Im Jahre 1888 beobachtete Rudolf von Jaksch eine Abnahme der Blutalkalescenz bei urämischen Kranken, und es liegt eine Reihe von einschlägigen Befnnden vor, die aber noch so spärlich sind, dass weitere Nachprüfungen wünschenswerth erscheinen. Es handelte sich auch um die Prüfung des Verdachts, dass eine Säureintoxication in der Urämie bestehe. Das urämische Coma würde dann eine vollgiltige Analogie im diabetischen Coma finden, der Hinweis hat also nichts übermässig frappirendes, denn beide Krankheitsbilder gelten längst als Resultate schwerer Autointoxicationen, das letztere wird aber seit den Untersuchungen von Stadelmann, Minkowski und anderen Forschern als Säurevergiftung gedeutet, daher ist auch für die Urämie der Gedanke einer Säureintoxication nicht von der Hand zu weisen, denn wer vermöchte zu entscheiden, ob das Princip der centralen Narcose der Urämie nicht in einer Säure des Harns, deren Anhäufung toxisch wirkt, oder in einer intermediär gebildeten Säure des krank-

haften Stoffwechsels zu suchen ist? Dann bliebe die andere Frage freilich zu beantworten, ob nämlich die Alkalescenzabnahme im ätiologischen Zusammenhang zu den nervösen Symptomen steht, oder ob sie einen nur nebensächlichen, wenn auch beachtenswerthen Befund darstellt. Ich sagte also, dass v. Jaksch (68a) als erster die Alkalescenzbestimmungen für das urämische Blut ausführte. Die frühesten derartigen Feststellungen für pathologische Blutflüssigkeit gehen auf Lépine (69), sowie auf Cantani und Canard (70) zurück. Canard fand die Alkalescenz für die Verdauung vermehrt, für den chronischen Gelenkrheumatismus, das Ulcus ventric., die Anämie und den Diabetes vermindert. Mya und Tassinari (71) fanden für den Diabetes und die infectiöse Nephritis eine erhebliche Verminderung. Nach diesen Literaturangaben theile ich die mit der modificirten Landois'schen Methode ausgeführten Bestimmungen v. Jaksch's mit. Das Princip des Verfahrens besteht darin, dass 18 Schälchen mit je 1 ccm Flüssigkeit und wechselndem Säuregehalt zur Aufnahme der frischen Blutprobe bereit stehen. Als Indicatur dient feinstes Lacmuspapier, als Versuchsflüssigkeit Gemenge von concentrirter Na_2SO_4-Lösung und $^1/_{100}$ und $^1/_{1000}$ Normal-Weinsäurelösung in wechselndem Mischungsverhältniss. Genauere Beschreibung würde zu weit führen. Es ist wahr, die Methode ist nicht einwandsfrei, das Blut ändert seinen Alkalescenzgrad nach dem Verlassen der lebenden Gefässwand überaus rasch, auch die Berührung mit der Salzlösung scheint nicht ohne Einfluss.

Indessen bei Vervollkommnung der Methode würde wohl von Richtigstellungen nur eine Verschiebung der Zahlenverhältnisse, aber kaum der qualitativen Feststellungen zu erwarten sein. Für das normale Blut fand v. Jaksch einen ähnlichen Mittelwerth wie Canard (280 mg Na_2CO_3), der dagegen niedriger war als jener von Mya und Tassinari angegebenen. Die Differenzen liegen wohl an der Grösse der Fehlerquellen. Abgesehen von den in Uebereinstimmung mit Senator, Ewald, Minkowski u. A. für das Fieber gefundenen verminderten Alkalescenzgraden, constatirte v. Jaksch fast constant eine Herabsetzung der Alcalescenz für die mit Urämie einhergehende Nephritis, ausnahmslos aber für die Urämie selbst, zuweilen (in 3 Fällen) eine ganz enorme Verringerung (40 und 28 mg).

Erwähnenswehrt ist der gleiche Befund für Fiebererkrankungen, besonders mit Destruction des Parenchyms einhergehende.

Die Nachprüfungen von Peiper (72) und Rumpf (73) führten im Ganzen zur Bestätigung der Angaben v. Jaksch's sowohl betreffs der Alkalescenzverhältnisse unter veränderten physiologischen, wie unter pathologischev Bedingungen. Nicht immer erwies sich bei Nephritis, constant dagegen in der Urämie die Alkalescenz herabgesetzt, so lange

der Anfall dauert, während nachher wieder der normale Grad einzutreten scheint. Es gesellt sich somit zur Fülle klinischer Symptome dieses neue pathologisch-chemische Anzeichen der räthselhaften Erkrankung.

v. Limbeck (74), der in seinem Lehrbuche zum ersten Male die Frage von diesem Gesichtspunkte aus würdigt, hat ebenfalls eine erhebliche Alkalescenzverminderung für das Aderlassblut eines Urämikers festgestellt. Merkwürdigerweise fand dieser Forscher keinen Anhaltspunkt für das Bestehen einer solchen Intoxication für die experimentelle Urämie der Hunde, und diese negative Feststellung documentirt von neuem diesmal die Unzulässigkeit einer völligen Parallelstellung menschlicher und thierischer Urämie (vergl. auch Grawitz (75). Es fehlt aber durchaus an Nachprüfungen, vor allem kennt man keine Säure, deren Häufung die Abnahme der Alkalescenz oder gar die Intoxicationserscheinungen erklären würde. Denn die Harnsäure, deren Vermehrung v. Jaksch für das nephritische Blut festgestellt hat, zeigt einmal das analoge Verhalten, wie er selbst in der gleichen Arbeit (76) nachweist, auch in anderen Erkrankungen mit Respirationsstörungen und dann kann man die relativ geringen Mengen der chemisch ziemlich indifferenten Substanz für die starke Herabsetzung der Alkalescenz nicht verantwortlich machen. Sodann hat v. Limbeck die Phosphorsäure im Blute urämischer Hunde bestimmt und fand darin 0,0742 resp. 0,0592 Na_2HPO_4, während die normalen Thiere 0,0603 resp. 0,0539 = Na_2HPO_4 geliefert hatten, er findet aber diese Vermehrung nicht nennenswerth. Unter den organischen Säuren könnte man an Fettsäuren denken, welche v. Jaksch im Blute Fiebernder, Diabetes- und schwer Leberkranker in reichlicher Menge fand, ferner an die β-Crotonsäure resp. β-Oxybuttersäure, welche sich bei Diabetes im Blute findet. Es wäre auch möglich, dass es sich um Milchsäure handelt, welche in verschiedenen pathologischen Zuständen im Blute in reichlicher Menge gefunden wurde. Beim Menschen fand Salomon (77) Milchsäure im Aderlassblut bei Pneumonie und vitium cordis, Spiro, Colasanti, Moscatelli (78) fanden sie im Harne nach Muskelanstrengungen, und die hier im Harne ausgeschiedene Milchsäure muss jedenfalls das Blut passirt haben. Minkowski (79) fand sie im Harne von Gänsen nach Leberexstirpation, Hoppe-Seyler (80) und seine Schüler Araki (81) und Zillessen (82) fanden in allen Fällen, in denen auf irgend eine Weise Sauerstoffmangel hervorgerufen war, Milchsäure im Blut. Bei normalen Thieren ist Hoppe-Seyler geneigt, diese Säure vollständig auszuschliessen, indessen lassen die Bestimmungen von Gaglio (83) wohl keinen Zweifel darüber, dass bei gesunden Hunden Milchsäure ein normaler Bestandtheil des Blutes ist.

Auf Anregung und unter Leitung des Herrn Privatdocenten Dr. Herter

unternahm ich es, zu prüfen, ob bei urämischen Hunden die Milchsäure im Blute vermehrt ist. Die Untersuchungen wurden in seinem medicinisch-chemischen Laboratorium ausgeführt. Das Verfahren bei meiner Versuchsreihe bestand darin, dass dem gesunden Hunde Carotidenblut entnommen, sein Gehalt an Milchsäure quantitativ festgestellt, dann der Hund, womöglich dasselbe Thier, durch Unterbindung der Ureteren urämisch gemacht und nach einem neuen Aderlasse im Blute des urämischen Hundes die Milchsäure quantitativ bestimmt werden sollte. Dies die Anordnung des Versuches, dessen Ausführung auf mannigfache Schwierigkeiten stösst. v. Limbeck, der die gleiche Anordnung benutzt hat, berichtet über dieselben. Will man die im Blute schnell eintretenden cadaverösen Veränderungen (Salomon, v. Limbeck) vermeiden, so muss man das Blut zur Analyse dem noch lebenden Thiere entnehmen. Es ist aber sehr schwierig, bei einem urämischen Hunde einen Aderlass auszuführen. Die Thiere sind durch den schweren Eingriff der Operation in Verbindung mit der 2—3tägigen Harnretention so hinfällig, dass schon das Anbinden auf dem Operationstische oder eine Brechbewegung ausreicht, den Tod herbeizuführen. Der Exitus aber kommt nach relativ gutem Befinuen oft so plötzlich und zu einer für die Ausführung des Aderlasses so ungeeigneten Zeit, dass aus diesem Grunde wiederum manche Thiere nicht verwerthet werden können. Diese Erfahrungen habe ich zum Theil gemacht, und das ist der Grund, weshalb von einer Reihe von Thieren, abgesehen von den zur Uebung angestellten Vorversuchen, nur an einem der Endversuch, Abzapfung einer hinreichenden Blutmenge des noch lebenden urämischen Thieres, glückte.

Die Bestimmung der Milchsäure war im wesentlichen die gebräuchliche Methode, beruhend auf der Extraction des Blutes mit Alkohol, Ausschütteln des angesäuerten Rückstandes der Alkoholextraction mit Aether und Darstellung des Zinksalzes aus dem Rückstande des Aetherextractes mit der von Drechsel angegebenen Modification und einzelnen von Herrn Dr. Herter angegebenen Abweichungen.

Das Blut wurde in einem mit Eis gekühlten Gefässe aufgefangen und darin durch Schlagen defibrinirt, dann wurde es durch ein Tuch filtrirt, gewogen und zunächst nach dem von Drechsel modificirten Verfahren bearbeitet. Das defibrinirte Blut wird in einem grösseren Gefäss mit dem 5fachen Volumen 96proc. Alkokols versetzt, geschüttelt und durch 24stündiges Stehen extrahirt. Es wird filtrirt, noch 3mal mit kleineren Portionen erhitzten Alkohols nachgewaschen, die Waschflüssigkeiten vereinigt und die gesammte Alkoholmenge destillirt. Der Rückstand wurde im Wasserbade eingedampft, mit einigen Tropfen Phosphorsäure versetzt (Gaglio benutzte Schwefelsäure), auf dem Wasserbade erwärmt bis zur Bildung eines flockigen Niederschlages; alsdann wurde filtrirt, ein Process, der sehr langwierig ist, weil sich

die Filterporen sehr rasch verstopfen[1]). Durch mässiges Erwärmen der filtrirenden Portion gelang es, den Vorgang zu beschleunigen. Es ward mehrmals unter Hinzufügen von H_3PO_4 nachgewaschen. Alsdann wurde durch Na_2CO_3 neutralisirt, die neutrale Flüssigkeit eingedampft, der Rückstand wieder mit H_3PO_4 im leichten Ueberschuss angesäuert, und sodann eine möglichst sorgfältige Extraction durch achtmaliges Ausschütteln mit Aether vorgenommen.

Nach der Ausschüttelung wurden die filtrirten vereinigten Aetherportionen destillirt, der Rückstand wurde mit $ZnCO_3$ gesättigt, filtrirt, das Filtrat zunächst über H_2SO_4 bei gewöhnlicher Temperatur, dann bei 124° zur Trockne gebracht, um den Kristallwassergehalt des erhaltenen Zinksalzes zu bestimmen, schliesslich die Zinkbestimmung in dem Rückstande vorgenommen.

Der erhaltene Rückstand erwiess sich aber als so verunreinigt, dass derselbe nicht als milchsaures Zink gewogen werden konnte, wie in Gaglio's Bestimmungen geschah. Es wurde daher ein weiteres Reinigungsverfahren angewendet, welches einerseits fette Substanzen, andererseits Spuren organischer Säuren entfernte, welche der Aether aufgenommen hatte. Der Aetherrückstand wurde zunächt mit $PbCO_3$ gesättigt, filtrirt, das Filtrat zur Trockne eingedampft, und nun wurde mit 85 procent. Alkohol sorgfältig ausgewaschen. Die alkoholische Lösung, die also jetzt milchsaures Blei enthielt, wurde der Destillation unterworfen, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und im H_2S-Strome entbleit. Dann wurde filtrirt, mit $ZnCO_2$ gesättigt, von neuem filtrirt und gut nachgewaschen, das Filtrat im Wägegläschen eingedampft, der Rückstand mit abs. Alkohol und mit Aether gewaschen, ferner wurde die concentrirte wässerige Lösung desselben noch mit abs. Alkohol gefällt, um das Zinksalz in reinem Zustande niederzuschlagen, schliesslich wie oben verfahren. Da aber der erhaltene Rückstand immer noch etwas zu hoch ausfiel, wurde nur der Zinkgehalt desselben als massgebend für das gewonnene Zinklactat angesehen. Zur Bestimmung des Zinks wurde die Substanz in etwas Wasser gelöst, mit frischem Schwefelammonium und einigen Tropfen Chlorammonium versetzt und an einem mässig warmen Orte stehen gelassen. Das ausgefallene Schwefelzink wurde auf dem Filter gesammelt, letzteres am Platindraht verbrannt und nach Rose's Verfahren mit Schwefelpulver im H-Strome geglüht.

Die Methode hat den Uebelstand, dass bei der Ausschüttelung mit Aether kleine Verluste unvermeidlich sind. Allein es mangelt an einem besseren Verfahren, und ferner kommt es im vorliegenden Experiment

1) Dieser Umstand lässt es nicht empfehlenswerth erscheinen, nach Drechsel's Vorschlag das Fett durch Filtration der angesäuerten Lösung zu entfernen, anstatt wie bisher üblich, dasselbe durch Ausschütteln mit Aether vor dem Ansäuern zu beseitigen.

ja nur auf den Vergleich zweier mit derselben Methode gefundenen Werthe an; es wurde aber streng darauf gehalten, dass in allen Punkten die gleichen Proceduren mit den beiden zum Vergleiche dienenden Blutportionen vorgenommen wurden. — Die Hunde wurden vor der Operation der Ureterenligatur nur mit Pferdefleisch gefüttert, nach derselben erhielten sie nur Wasser, oder es wurde ihnen auch dieses entzogen, da die zuweilen unmittelbar nach dem Trinken auftretenden Brechbewegungen gelegentlich den Tod der Thiere zur Folge hatten.

Das Symptomenbild, welches die Thiere darboten, war dasselbe, welches v. Limbeck (l. c. S. 183) bei den seinigen beobachtet hat. Nach der Ligatur der Ureteren, während welcher Ohnmachtsanfälle eintraten, liessen die Thiere vorerst keine auffälligen Zeichen wahrnehmen. Bald aber stellte sich Depression ein, anfangs nur daran kenntlich, dass die Thiere sich hinlegen und nur auf Anruf den Kopf erheben. Diese Depression nimmt langsam zu, die Thiere liegen wie schlafend und sind nur durch heftige Reize zu einer schwerfälligen Bewegung des Kopfes, schwer aber zum Aufstehen zu veranlassen, ,was sie jedoch hin und wieder spontan für kurze Augenblicke thaten. Lebhaftes Erbrechen, besonders nach Wassergenuss. Fibrilläre Zuckungen, Mitbewegungen bei der Respiration kamen zur Beobachtung, dagegen keine allgemeinen Krämpfe, welche nach Rosenstein in der Urämie des Hundes äusserst selten sind. Von Interesse ist das Verhalten der Temperatur. Diese sinkt stets und zwar mit zunehmender Somnolenz, sei es infolge der Narkose des cerebralen Wärmecentrums, sei es infolge Herabsetzung der oxydativen Processe im Blute (v. Limbeck). Die extremste Temperatur war 31,5, in einem anderen Falle sank die Temperatur von 38,5 (2 Stdn. nach der Operation) auf 35,0 (kurz ante exitum). Der Puls blieb ziemlich hoch (170—190 Schläge) bis zu Ende des zweiten Tages. Dann fiel er gewöhnlich (in einem Falle auf 138) und zeigte 100 matte Schläge etwa bei der letzten Messung vor dem Tode oder dem letzten Aderlass. Sehr bemerkenswerth ist, dass die Respiration von der Herzthätigkeit überdauert wurde, und dass es in einem Falle gelang, durch künstliche Athmung das Herz so lange in Action zu halten, bis aus der eiligst freipräparirten Arteria femoralis eine ausreichende Menge Blut ausgeflossen war.

Die Frequenz der Athmung wurde nicht gesteigert, nur ein wenig herabgesetzt und vertieft. Der Tod wurde gewöhnlich durch Athmungsstillstand, den leichte Erstickungserscheinungen begleiteten, eingeleitet.

Was die Zeit des Eintritts der urämischen Vergiftungssymptome anlangt, so vergehen nach v. Limbeck meist 45—60 Stunden im Durchschnitt von der Ureterenligatur an. Das bestätigten meine Versuche.

Aus den oben erwähnten Gründen gelang es mir nur einmal, den Versuch programmmässig durchzuführen.

Diesem Hunde (9650 g) wurden am 10. September aus der Carotis 149,7 g Blut entnommen, welches in der angegebenen Weise bearbeitet wurde. Am 29. Sept. $11\frac{1}{2}$ Uhr wurde die Unterbindung der Harnleiter ausgeführt, die der Hund recht gut ertrug. Im Laufe des Tages erbrach der Hund mehrmals, besonders nach Flüssigkeitsgenuss. Die Musculatur zeigte am Abend desselben Tages ein eigenthümliches Zittern. Die Temperatur, zu Beginn 38,5°, zeigte 1 Stunde vor dem Tode 35,0°. Puls 102, Resp. 18. Dem sterbenden Thiere wurden (48 Stunden nach der Ureterenunterbindung) 82 g Blut entnommen und wie oben behandelt.

Was nun das Resultat an dem eben besprochenen Thiere betrifft, so ergab die Bestimmung

I. für das normale Blut (149,7 g) 0,0007 g Zinksulfid, was, auf 1000 g Blut berechnet, einen Milchsäuregehalt von 0,0087 pM. bedeutet;

II. für das urämische Blut (82 g) 0,0017 g Zinksulfid, was gleichfalls, auf 1000 g Blut berechnet, einen Milchsäuregehalt von 0,0384 pM. bedeutet.

Daraus geht hervor, dass in der That eine Vermehrung der Milchsäure statthatte. Allein in einem der früheren Fälle ergab das normale Blut eines anderen Hundes für 149,2 g Blut 0,003 g Zinksulfid, d. h. 0,0373 pM. Milchsäure, also etwa ebensoviel wie in dem eben besprochenen die Prüfung des urämischen ergeben hatte.

Wir dürfen also als Ergebniss der Versuche den Satz aufstellen: dass mit Wahrscheinlichkeit eine geringe Vermehrung der Milchsäure in der Urämie der Hunde statthat, dass dieselbe aber in Anbetracht der kleinen Werthe, um welche es sich hierbei handelt, erheblichen Einfluss auf die Reaction des Blutes nicht ausüben kann.

So ist es also die Milchsäure nicht, und es bleibt weiteren Untersuchungen, welche sich mit den übrigen in Betracht kommenden Säuren zu beschäftigen hätten, vorbehalten, die Substanz zu eruiren, deren Vermehrung das Sinken der Blutalkalescenz bedingt.

So sind wir vielleicht noch weit von der befriedigenden Lösung all der Fragen entfernt, welche uns die an Räthseln reiche Krankheit in um so grösserer Zahl vorlegt, je intensiver die Forschung sich in ihr Wesen vertieft. Es giebt vielleicht noch andere Wege, welche zu betreten wären.

Vor allem empfiehlt Landois als Pendant zu seinen physiologischen Versuchen die chemische Untersuchung der psychomotorischen Centren auf die suspecten Excretstoffe. Man hat ihn bisher nicht betreten, denn unsere Unkenntniss der normalen Hirnchemie machte Studien über die Constitution pathologischer Gehirne illusorisch.

Soweit also die Forschung der Urämie schon gelangt ist, besonders in Beziehung auf die symptomatologischen und diagnostischen Momente, für die Pathogenese dieser Affection gilt doch, trotz der unendlichen Arbeit, welche die Forscherwelt seit dreiviertel Jahrhundert auf das Problem verwendet hat, der Ausspruch, den Landois an den Schluss seiner Monographie stellt:

„Alle diese Erwägungen müssen uns die Ueberzeugung aufdrängen, dass wir uns bei der Aufgabe, das innere Wesen aller urämischen Erscheinungen zu ergründen, erst am Anfange der Arbeit befinden.“

Die Dissertation ist zur Aufnahme in die Zeitschrift für klin. Medicin angenommen.

Zum Schluss erfülle ich die ehrenvolle Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Privatdocent Dr. Herter, meinen verbindlichsten und aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichniss.*)

1. Ch. Bouchard, Leçons sur les Auto-Intoxications. Paris 1887.
2. Fr. Th. Frerichs, Die Bright'sche Nierenkrankheit. 1851.
3. Fleischer, Verhandl. des II. Congresses für innere Medicin. Wiesbaden 1883.
4. Ders., Deutsches Archiv für klin. Medicin. 1881. S. 129.
5. Feltz et Ritter, De l'urémie expérimentale. 1881.
6. C. Voit, Zeitschrift für Biologie. IV. 1868. S. 86 u. 140.
7. Astaschewski, Petersburger med. Wochenschrift. 1881. No. 27.
8. A. Wilson, London medical gazette. 1833.
9. Cuffer, Sur les altérat. du sang dans l'urémie etc. Paris 1878.
10. Traube, Med. Centralzeitung. 1861. S. 103.
11. Baumann, Zeitschrift für physiol. Chemie. X. S. 123. 1886.
12. H. Roger, Action du foie sur les poisons. Paris 1887.
13. J. Bohne, Fortschritte der Medicin. 1897. Februar.
14. Horbaczewski, Med. Jahrbücher der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien. 1883. S. 389.
15. Jarisch, Med. Jahrb. der k. k. Gesellsch. der Aerzte in Wien. 1873. I. Heft.
16. d'Espine, Rev. de méd. 1884. S. 693.
17. Snyers, Pathol. des néphrites chroniques. 1886.
18. Lecorché et Talamon, Traité de l'albuminurie etc. 1888.
19. v. Limbeck, Archiv für exper. Pathologie 30. S. 180.
20. Bartels, Handbuch der spec. Pathologie v. Ziemssen's. 1875. Bd. IX.
21. L. Landois, Die Urämie. Wien u. Leipzig 1891. 2. Aufl.
22. Charrin und Roger, De la toxicité chez divers animaux. C. r. s. b. 1887. p. 145.
23. B. Bocci, Centralblatt für die med. Wissenschaften. 1882. No. 51.
24. Schiffer, Deutsche med. Wochenschrift. 1883. S. 229.
25. G. Pouchet, Rech. sur les alcaloides etc. Thèse de Paris. 1880.
26. Ders., Rech. sur les ptomaïnes etc. C. r. Bd. 97. S. 1560. 1883.
27. Bouchard, Rev. de méd. 1882. p. 825.
28. Armand Gautier, Les alcaloides dérivés de la destruction bactériennes. 1886.
29. Ders., Les Toxines microbiennes et animales. Paris 1896.
30. E. Wagner, Der morbus Brightii. Handb. der spec. Pathol. v. Ziemssen. 1882.
31. Bouchard, C. r. s. b. 1884. S. 20.
32. A. Albu, Die Autointoxication des Intestinaltractus. Berlin 1895.
33. Cit. nach Feltz-Ritter.
34. Schottin, Archiv für physiol. Heilkunde. 1853. S. 170.
35. Thudichum, Urochrom, the colouring matter of urine. 1864. Essay London.
36. Mairet et Bosc, Rech. sur la tox. etc. Arch. de physiol. 1891. p. 273. — Dies., Paris 1892. Masson. — Dies., C. r. s. b. 1891.
37. Bouchard, C. r. 17. Mai 1886.
38. Ders., C. r. 22. Mars 1886.
39. Ders., C. r. s. b. 1884. 6. Décembre.
40. Ders., C. r. 29. Mars 1886.
41. Ders., Arch. de physiol. 1889. S. 286.

*) Abkürzungen: C. r. = Comptes rendus de l'académie. C. r. s. b. = Comptes rendus de la société de biologie.

42. L. Brieger, Untersuchungen über Ptomaine. Berlin 1885 u. 1886.
43. E. Schär, Chemiker-Zeitung. 1886. No. 32.
44. Thudichum, C. r. 106. S. 1803.
45. Stadthagen, Ueber das Harngift. Zeitschr. f. klin. Medicin. 1889. S. 383.
46. Fleischer, V. Congress für innere Medicin. Wiesbaden 1885.
47. M. Semmola, Die Toxicität des Harns etc. Internat. klin. Rundschau. 1891.
48. Villiers, Sur les urines pathol. C. r. 1885. S. 1246.
49. Lépine et Aubert, C. r. 101. S. 90.
50. Mairet et Bosc, Rech. sur la tox. de l'urine normale. Paris 1891.
51. Dies., Arch. de physiol. 1891. S. 273.
52. Dies., C. r. s. b. 1891.
53. Coppola, Arch. italiennes de biologie. 1883. p. 163.
54. Lapicque et Marette, C. r. s. b. 1894. p. 598.
55. Marette, Sur les variations physiol. de la toxic. urin. Thèse de Paris.
56. H. Roger, C. r. s. b. 1893. Note sur le pouvoir thermogène etc.
57. Ders., C. r. s. b. 1894. S. 500.
58. Charrin et Carnot, C. r. s. b. 1884. p. 538.
59. Salomon, Zeitschrift für klin. Medicin. VII. Zeitschrift f. physiol. Chemie. XIII. S. 187.
60. Krüger und Salomon, Zeitschrift für physiol. Chemie. XXI. S. 169.
61. Charrin et Roger, C. r. s. b. 1887. Mars.
62. Dies., C. r. s. b. 1886. Décembre.
63. Guinard, C. r. s. b. 1893. S. 493.
64. S. Rosenstein, Virchow's Archiv. Bd. 56. 1872. — Pathologie und Therapie der Nierenkrankheiten. 1893.
65. H. Senator, Die Erkrankungen der Nieren. Spec. Pathologie von Nothnagel. Wien 1896.
66. Chambrelent, Internat. klin. Rundschau. 1894.
67. Teissier et Roque, C. r. 107. S. 272. 1888.
68. Treitz, Ueber urämische Darmaffectionen. Prager Vierteljahrsschrift für die prakt. Heilkunde. 1859. S. 143.
68a. v. Jaksch, Zeitschrift für klin. Medicin. XIII. S. 350. 1888.
69. Lépine, Gaz. médic. 1879. p. 149.
70. Canard, Essai sur l'alcalinité du sang. Thèse. 1878.
71. Mya und Tassinari, Arch. per le scienze med. 1886. Vol. IX. No. 20.
72. Peiper, Virchow's Archiv. 116. S. 337.
73. Rumpf, Centralblatt für klin. Medicin. 1891. S. 441.
74. v. Limbeck, Grundriss einer klin. Pathologie des Blutes. Jena 1896.
75. Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. Berlin 1896. S. 240.
76. Festschr. zum 100jähr. Jubiläum des k. k. Krankenhauses in Prag. Berlin 1890.
77. Salomon, Zeitschrift für phys. Chemie. 2. S. 78.
78. Spiro, Colasanti, Moscatelli, Moleschotts' Untersuchungen zur Naturlehre. XIV. H. 1.
79. Minkowski, Archiv für exper. Pathologie. 20. S. 41.
80. Hoppe-Seyler, Beiträge zur Kenntniss des Stoffwechsels bei Sauerstoffmangel.
81. Araki, Zeitschrift für phys. Chemie. 15. S. 335.
82. Zillessen, Zeitschrift für phys. Chemie. 15. S. 387.
83. Gaglio, Archiv für Anatomie und Physiologie. 1886.
84. L. Eisenstadt, Ueber die Möglichkeit, die Darmfäulniss zu beeinflussen. Diss. inaug. Berlin 1897.

Thesen.

I.

Die Frerichs'sche Theorie der Urämie als einer Ammoniakvergiftung gilt heute als widerlegt.

II.

Bei recidivirender Perityphlitis ist in der anfallfreien Zeit eine Operation indicirt.

III.

Acetonurie bei Zuckerkranken, welche strenge Diät halten, lässt nicht immer auf eine schwere Form des Diabetes schliessen.

Lebenslauf.

Der Verfasser Alfred Gottheiner, Sohn des Kaufmanns S. Gottheiner, mos., ist geboren am 9. Novbr. 1874 zu Hirschberg in Schlesien. Er absolvirte das Kgl. Gymnasium seiner Heimathsstadt und verliess es Ostern 1893 mit dem Zeugniss der Reife. Seine medicinische Ausbildung erhielt er auf der Kgl. Friedrich-Wilhelms-Universität in Berlin, wo er Ostern 1895 das Tentamen physicum und 1897 das Examen rigorosum bestand. Der Verfasser besuchte bisher die Vorlesungen und Kliniken resp. Curse folgender Herren Professoren und Docenten:

B. Baginsky, Benda, v. Bergmann, Blasius, du Bois-Reymond †, Engler, Fischer, Fritsch, Gerhardt, Gusserow, Herter, Hertwig, Jolly, Klemperer, Fr. König, Kundt †, Langerhans, v. Leyden, Liebreich, Mendel, Nagel, Olshausen, Rubner, Silex, Schweigger, R. Virchow, Waldeyer.

Als Famulus war er wiederholt thätig: Im städtischen Krankenhause Moabit (Abtheilung des Herrn Prof. Dr. Renvers), im pathologisch-anatomischen Institute der genannten Anstalt (Herr Prof. Dr. Langerhans), in der chirurgischen Poliklinik des Herrn Dr. Karewski, — und als Demonstrator während zweier Wintersemester im anatomischen Institut des Herrn Geh.-Rath Prof. Waldeyer.

Allen seinen hochverehrten Lehrern spricht der Verfasser an dieser Stelle seinen wärmsten Dank aus.